

جلد دوم

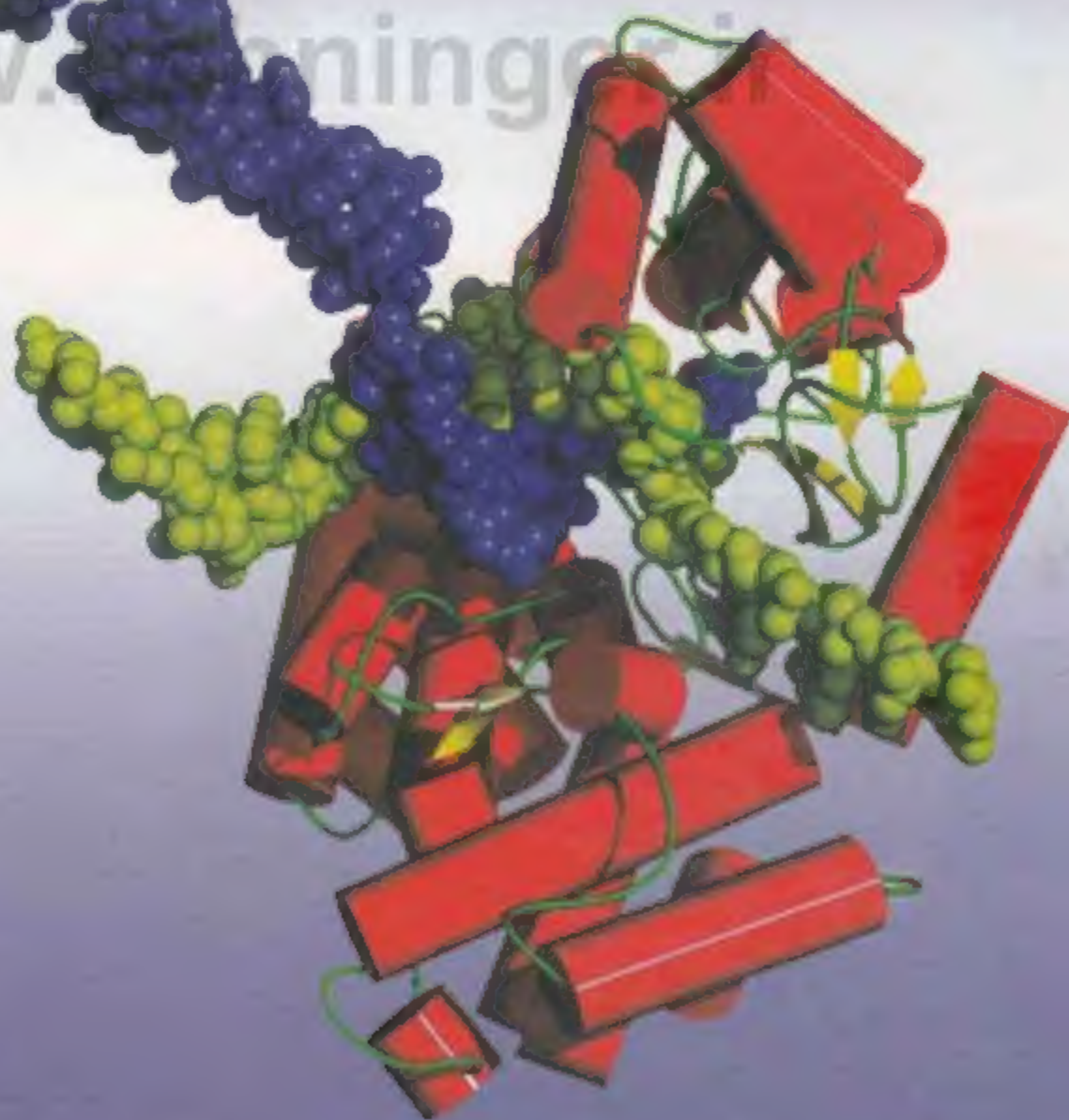
بیوشیمی دولین

همراه با ارتباطات بالینی

ویرایش هفتم

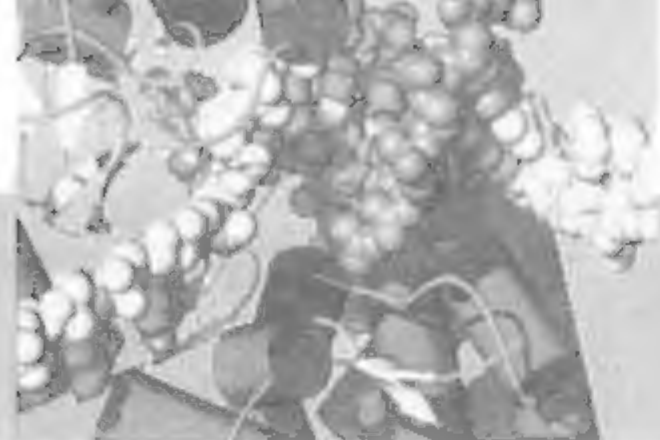


www.Lehninger.ir



دکتر رضا محمدی

www.Lehninger.ir



هفتمین ویرایش

پیوشیمی دولین

همراه با ارتباطات بالینی (۲)

www.Lehninger.ir

دکتر رضا محمدی



www.Lehninger.ir

این اثر، مشمول قانون حمایت مولفان و مصنفان و حق امتیاز مصوب ۱۳۲۸ است. جزگس تمام با
 تسهیل از این اثر را بدون اجازت ناشر، نشر یا پخش کنند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

عنوان و نام پدیدآور	بیوشیمی با ارتباط بالینی [کتاب] / مولف [صحیح و ویراستار] توماس ام. دولین؛ مترجم رضا محمدی
مشخصات نشر	تهران: آبیژ، ۱۳۹۲.
مشخصات فیزیکی	ج ۲، مصور، جدول، نمودار، ۲۳۰۲۹ س.م.
شابک	دوره ۳: 978-964-970-459-3، ج ۱: 978-964-970-457-9، ج ۲: 978-964-970-458-6
وصفیت فهرست روسی	فبا
یادداشت	عنوان اصلی: Textbook of biochemistry / with clinical correlations, 7th. ed., c2013.
یادداشت	ترجمه و ویراستهای قبلی کتاب حاضر نخستین بار تحت عنوان «بیوشیمی با کاربرد بالینی» منتشر شده است.
یادداشت	شابک
عنوان دیگر	بیوشیمی با کاربرد بالینی
موضوع	ریست شیمی
موضوع	ریست شیمی بالینی
شناسه افزوده	دولین، توماس ام. ویراستار
شابک افزوده	Devlin, Thomas M.
شابک افزوده	محمدی، رضا، ۱۳۴۳ - مترجم
رده بندی کنگره	الف ۱۳۹۲ / ب ۹۵ QP ۵۱۴ / ۲
رده بندی دیویی	۶۱۲ / ۱۵۰
شماره کتابشناسی ملی	۳۲۹۰۷۸۸



آبیژ

بیوشیمی : دولین / مترجم رضا محمدی (۱)

تألیف: توماس ام. دولین

ترجمه: دکتر رضا محمدی

ناشر: آبیژ
 قطع: رحلی

ویرایش: هفتم

نوبت چاپ: اول

تاریخ: تابستان ۱۳۹۳

تیراژ: ۲۰۰۰

صفحات: ۷۹۲

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۹۷۰-۴۵۸-۶

شابک دوره: ۹۷۸-۹۶۴-۹۷۰-۴۵۹-۳

لیتوگرافی: نورنگ ۷۷۵۲۹۳۶۳-۷۷۵۳۱۰۲۷

چاپ و صحافی: طرفه ۵۵۲۶۹۲۸۷-۸

۳۷۰۰۰ تومان

کتابیران: تهران، میدان انقلاب، ابتدای خیابان آزادی، خیابان دکتر قریب، بعد از فرصت شیرازی.

پلاک ۷، تلفن: ۶۶۵۶۶۵۰۹ - ۱۸

نورپردازان: تهران، خیابان نیای نژاد، بین اردیبهشت و فروردین، پلاک ۲۳۸

تلفن: ۶۶۳۱۴۳۷۳ - ۶۶۳۱۳۵۱۵ - ۶۶۳۱۱۱۷۲ - ۶۶۳۹۴۴۰۹

WWW.Ketabiran.ir

فروش اینترنتی

www.Lehninger.ir

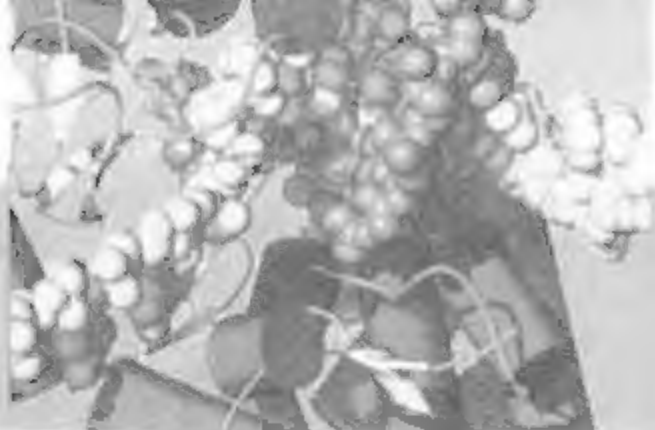
است که فصول آن به حوادثی نظیر انتقال پیام‌های عصبی، بینایی، انقباض عضلانی، چرخه سلولی و سرطان به همراه هضم و جذب مواد غذایی، نقش ویتامین‌ها، مواد معدنی و درشت‌مغذی‌ها در سلامت و بیماری انسان اشاره دارند. علاوه بر این پنج قسمت، در انتهای کتاب ضمیمه‌ای در نظر گرفته شده است که اشاره به شیمی آلی بیومولکول‌های اصلی بدن و اصطلاحات مربوطه دارد. لذا توصیه می‌شود که در ابتدا این قسمت مطالعه شود.

وجود تصاویر رنگی سبب افزایش درک دانشجو و تسهیل در آموزش می‌شود. با توجه به هزینه بالای چاپ کتاب رنگی، تصمیم گرفته شد تا کتاب تک رنگ چاپ شود و تصاویر رنگی به صورت CD در اختیار دانشجویان و علاقمندان محترم قرار گیرد. لذا در مواقع لازم، به خصوص در مواردی که در توضیح اشکال به رنگ تصاویر اشاره شده است، می‌توانید با مراجعه به این CD از تصاویر رنگی بهره لازم را ببرید.

از دانشجویان و همکاران گرامی خواهشمندم نظرات، انتقادات و پیشنهادات خود را از طریق پست الکترونیکی rmblochem@yahoo.com یا اینجانب در میان بگذارند. در خاتمه لازم می‌دانم از مدیریت انتشارات آبیژ و کارمندان این مؤسسه کمال تشکر را داشته باشم که با تلاش آنها امکان چاپ و انتشار این کتاب فراهم شد.

دکتر رضا محمدی

کتاب بیوشیمی دولین از معتبرترین کتاب‌های بیوشیمی است که در ایران به خوبی شناخته شده است و علاقمندان و طرفداران زیادی دارد. شاید بیشترین محبوبیت این کتاب، کادرهایی باشد که به ارتباط بین مطالب پایه بیوشیمی و کاربرد بالینی آنها می‌پردازد. کتاب شامل ۲۷ فصل است که در پنج قسمت دسته‌بندی شده‌اند. قسمت اول مربوط به ساختمان ماکرومولکول‌ها است و در این راستا به ساختمان سلول اوکاریوتی، ساختمان DNA و RNA و نهایتاً ساختمان پروتئین می‌پردازد. قسمت دوم به انتقال اطلاعات اختصاص داده شده است که شامل فصول مربوط به حفظ اطلاعات ژنتیکی، انتقال این اطلاعات از یک نسل سلولی به نسل دیگر، بیان این اطلاعات طی فرایندهای رونویسی و ترجمه، تنظیم بیان ژن و بیوتکنولوژی و DNA نوترکیب می‌باشد. قسمت سوم مربوط به عملکرد پروتئین‌ها است و در این راستا به مباحثی شامل ارتباط ساختمان و عملکرد پروتئین، آنزیم‌ها، سیتوکروم‌ها، غشاء‌های بیولوژیکی و عملکرد اجزاء پروتئینی آن و نهایتاً انتقال پیام می‌پردازد. فصول قسمت چهارم کتاب به تشریح مسیرهای متابولیکی مرتبط با کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، اسیدهای آمینه، هم و نوکلئوتیدها و نحوه کنترل این مسیرها می‌پردازند. برای تکمیل مطالب این قسمت، در دو فصل انتهایی ارتباطات متابولیکی بین بافت‌ها و اعضای بدن در شرایط مختلف و نقش هورمون‌ها در این فرایندها مورد بحث قرار گرفته‌اند. بالاخره، قسمت پنجم مربوط به فرایندهای فیزیولوژیکی



جلد اول

بخش ۱

ساختمان ماکرومولکول‌ها

- ۱ ساختمان سلول اوکاریوتی ۱
- ۲ DNA و RNA ترکیب و ساختمان ۳۳
- ۳ پروتئین I: ترکیب و ساختمان ۱۰۱

بخش ۲

مسئله‌های متابولیسم

- ۴ همانندسازی، نوترکیبی و ترمیم DNA ۱۸۷
- ۵ RNA: رونویسی و پردازش RNA ۲۴۹
- ۶ سنتز پروتئین: ترجمه و تغییرات بعد از ترجمه ۲۸۵
- ۷ DNA نوترکیبی و بیونکتولوژی ۳۴۵
- ۸ تنظیم بیان ژن ۴۱۳

بخش ۳

مسئله‌های انرژی

- ۹ پروتئین‌ها II: ارتباطات ساختمان-عملکرد در خانواده‌های پروتئینی ۴۵۱
- ۱۰ آنزیم‌ها: طبقه‌بندی، کیتیک و کنترل ۵۰۹
- ۱۱ میتوکروم‌های P450 و اکسید نیشریک ستازها ۵۷۵
- ۱۲ غشاء‌های بیولوژیک: ساختمان، گیرنده‌ها و انتقال مواد ۶۱۷
- ۱۳ اساس هدایت پیام ۶۷۹
- بیوست‌ها پ-۱
- نمایدها ن-۱

جلد دوم

بخش ۴

مسیرهای متابولیک و کنترل آنها

- ۱۲ بیوانرژتیک، مینوکندرها و متابولیسم اکسیداتیو ۷۳۱
- ۱۵ متابولیسم کربوهیدرات‌ها I: مسیرهای متابولیکی اصلی و کنترل آنها ۷۹۹
- ۱۶ متابولیسم کربوهیدرات‌ها II: مسیرهای اختصاصی و گلیکوکونژوگ‌ها ۸۷۵
- ۱۷ متابولیسم لیپیدها I: سنتز، ذخیره‌سازی و مصرف اسیدهای چرب ۹۰۵
- ۱۸ متابولیسم لیپیدها II: مسیرهای متابولیکی مربوط به لیپیدهای اختصاصی ۹۵۱
- ۱۹ متابولیسم اسیدهای آمینه و هم ۱۰۰۷
- ۲۰ متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی ۱۰۷۵
- ۲۱ ارتباط متابولیکی ۱۱۱۷
- ۲۲ بیوشیمی هورمون‌ها ۱۱۷۳

بخش ۵

تاریخچه‌های بیولوژیکی

- ۲۳ بیولوژی سلولی ملکولی ۱۲۴۵
- ۲۴ چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و سرطان ۱۳۲۹
- ۲۵ هضم و جذب مواد غذایی پایه ۱۳۶۳
- ۲۶ ویتامین‌ها و مواد معدنی نیازها و فعالیت‌ها ۱۴۰۹
- ۲۷ درشت‌مغذی‌ها: اثرات متابولیکی و مفاهیم سلامتی ۱۴۶۱
- نمایدها ن-۱

۱۲ بیوانرژی، میتوکندرها و متابولیسم

اکسیداتیو

۷۳۱

مفاهیم کلیدی

سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی ۷۳۲

ATP سیب برقراری ارتباط بین سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی می‌شود ۷۳۳

NAD⁺ و NADPH در کاتابولیسم و آنابولیسم ۷۳۳

ارتباطات ترمودینامیکی و اجزاء غنی از انرژی ۷۳۴

انرژی آزاد انرژی در دسترس برای انجام کار مفید است ۷۳۵
ارزش کالریک اجزاء غذایی ۷۳۷

ترکیبات براساس انرژی حاصل از هیدرولیز گروه‌های اختصاصی طبقه‌بندی می‌شوند ۷۳۸

تعبیرات انرژی-آزاد را می‌توان از واکنش‌های آنزیمی جفت‌شده تعیین نمود ۷۳۹

انرژی‌های پیوندی پر-انرژی گروه‌های مختلف را می‌توان از یک ترکیب به ترکیب دیگر انتقال داد ۷۴۰

منابع و سرنوشت‌های استیل کوآنزیم-A ۷۴۱

منابع و سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات ۷۴۳

پیرووات دهیدروژناز یک کمپلکس چندآنزیمی است ۷۴۳
استیل-کوآ در مسیرهای مختلف متعددی مصرف می‌شود ۷۴۵

چرخه اسیدتری‌کربوکسیلیک ۷۴۶

واکنش‌های چرخه اسید سیتریک ۷۴۸

تبدیل گروه استیل موجود در استیل-کوآ به CO₂ و H₂O همراه با حفظ انرژی است ۷۵۱

چرخه اسیدتری‌کربوکسیلیک منبع ترکیبات واسطه بیوسنتتیک است ۷۵۱

واکنش‌های آنابولوریک ترکیبات واسطه چرخه اسیدکربوکسیلیک را بر می‌کشد ۷۵۳

فعالیت چرخه اسید سیتریک به دقت تنظیم می‌شود ۷۵۴

ساختمان و بخش‌بندی توسط غشاء‌های میتوکندریایی ۷۵۶
غشاء‌های داخلی و خارجی میتوکندری ترکیب و فعالیت‌های متفاوتی دارند ۷۵۷

۱۲-۵ زنجیر انتقال الکترون ۷۵۹

واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء ۷۵۹

انتقال میتوکندریایی الکترون یک سیستم چند-جرئی است ۷۶۲

کمپلکس I: NADH-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز ۷۶۳

کمپلکس II: سوکسینات-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز ۷۶۵

دهیدروژنازهای فلاووپروتئینی میتوکندریایی دیگر ۷۶۶

کمپلکس III: اوبی‌کینول-سیتوکروم c اکسیدوردوکتاز ۷۶۷

کمپلکس IV: سیتوکروم c اکسیداز ۷۶۹

مهارکننده‌های زنجیر انتقال الکترون ۷۷۱

فسفریلاسیون اکسیداتیو ۷۷۴

جفت‌شدن مستقیم ATP با انتقال الکترون ۷۷۵

ATP سنسار ۷۷۸

غشاء داخلی میتوکندری حاوی سیستم‌های انتقال سوپرا است ۷۸۱

انتقال نوکلئونیدهای آدنینی و فسفات ۷۸۲

شامل‌های سوپراکسی‌والان‌های احیاءکننده را در عرض غشاء داخلی میتوکندری انتقال می‌دهند ۷۸۴

واحد‌های استیل به صورت سبترات انتقال داده می‌شوند ۷۸۶
میتوکندری‌ها یک انتقال‌دهنده اختصاصی کلسیم دارند ۷۸۷

پروتئین‌های جداکننده ۷۸۷

ژن‌های میتوکندریایی و بیماری‌ها ۷۸۹

گونه‌های واکنشگر اکسیژن ۷۹۱

تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن ۷۹۲

آسیب ناشی از گونه‌های واکنشگر ۷۹۳

دفاع‌های سلولی در برابر گونه‌های واکنشگر اکسیژن ۷۹۶

واژه‌های کلیدی ۷۹۷

۱۵ متابولیسم کربوهیدرات‌ها: مسیرهای

متابولیکی اصلی و کنترل آنها ۷۹۹

مفاهیم کلیدی

مقدمه ۸۰۰

گلیکولیز ۸۰۱

گلیکولیز در تمامی سلول‌های انسان انجام می‌شود ۸۰۱

گلوکز در سلول‌های مختلف به شکل متفاوتی متابولیزه می‌شود ۸۰۳

۱۵-۳ مسیر گلیکولیز ۸۰۶

گلیکولیز طی سه مرحله انجام می‌شود ۸۰۶
NADH تولیدی در طی گلیکولیز می‌بایست دوباره به NAD^+ اکسیده شود؛ تفش لاکتات دهیدروژناز و شاتل‌های سوپرتر ۸۱۴

شاتل‌ها در واکنش‌های دیگر مسیرهای اکسیداسیون-احیاء مهم هستند ۸۱۵
معرف‌های سولفیدریل و فلوراید گلیکولیز را مهار می‌کنند ۸۱۶

هیپرگلیسمی گلیکولیز را مهار می‌کند ۸۱۷
آرسنات مانع سنتز خالص ATP بدون مهار گلیکولیز می‌شود ۸۱۸

۱۵-۴ تنظیم گلیکولیز ۸۱۸

هگزوکیناز و گلوکوکیناز خصوصیات متفاوتی دارند ۸۲۱
۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز یک آنزیم تنظیمی است ۸۲۵
کنترل هورمونی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط CAMP و فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات ۸۳۰
آنزیم دوکاره ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۴-بیس فسفاتاز به طریق فسفریلاسیون تنظیم می‌شود ۸۳۲

قلب حاوی یک ایزوزیم متفاوت از ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۴-بیس فسفاتاز است ۸۳۴
پیرووات کیناز نیز آنزیم تنظیمی گلیکولیز است ۸۳۷

۱۵-۵ گلوکونئوزنز ۸۳۹

سنتز گلوکز برای بقاء مورد نیاز است ۸۳۹
سنتز گلوکز از لاکتات ۸۴۱
گلوکز از اکثر اسیدهای آمینه سنتز می‌شود ۸۴۲
گلوکز می‌تواند از اسیدهای چرب دارای تعداد کربن فرد و نه با تعداد کربن زوج، سنتز شود ۸۴۷
گلوکز همچنین از فروکتوز سنتز می‌شود ۸۴۷
گلوکونئوزنز نیاز به مصرف ATP دارد ۸۴۹
گلوکونئوزنز محل‌های متفاوتی برای تنظیم دارد ۸۴۹
کنترل هورمونی گلوکونئوزنز برای هومئوستاز مهم است ۸۵۰
اکسیداسیون الککل سبب مهار گلوکونئوزنز می‌شود ۸۵۲

۱۵-۶ گلیکونئوز و گلیکوزنولیز ۸۵۳

گلیکونئوز شکل ذخیره‌ای گلیکون است ۸۵۳
گلیکونولیز توسط گلیکون فسفریلاز آغاز می‌شود ۸۵۵
برای گلیکونولیز نیاز به آنزیم شاخه‌شکن می‌باشد ۸۵۶
برای گلیکونئوز نیاز به آنزیم‌های بی‌همتایی است ۸۵۸

جنبه‌های اختصاصی گلیکونولیز و گلیکونئوز ۸۶۰
سنتز و تجزیه گلیکون شدیداً تنظیم می‌شود ۸۶۲
کنترل افکتور متابولیسم گلیکون ۸۶۷
فسفریلاز ۵ یک «گیرنده گلوکز» در کبد است ۸۶۸
کنترل هورمونی و عصبی سنتز و تجزیه گلیکون ۸۶۹

۱۶ متابولیسم کربوهیدرات‌ها II: مسیرهای اختصاصی و گلیکوکونئوزوگه‌ها ۸۷۵

مفاهیم کلیدی

مسیر پنتوز فسفات ۸۷۶

مسیر پنتوز فسفات دو فاز دارد ۸۷۶
اکسیداسیون گلوکز ۶- فسفات همراه با حفظ آکی‌والان‌های احیاءکننده به صورت NADPH است و در اثر دکربوکسیلاسیون تولید پنتوز فسفات‌ها می‌شود ۸۷۶
تبدیل متقابل پنتوز فسفات‌ها منجر به تولید ترکیبات واسطه گلیکولیز می‌شود ۸۷۸
گلوکز ۶-فسفات می‌تواند به طور کامل به CO_2 اکسیده شود ۸۸۰

مسیر گلوکز ۶-فسفات به عنوان یک سیستم تولیدکننده NADPH و تأمین‌کننده پنتوز فسفات‌ها عمل می‌کند ۸۸۰

تبدیلات قندی متقابل و تولید قندهای متصل به توکلنئوز ۸۸۱

ایزومریزاسیون و فسفریلاسیون واکنش‌های معمولی برای تبدیل متقابل هستند ۸۸۱
قندهای متصل به توکلنئوز، ترکیبات واسطه در تغییرات قندی متعدد هستند ۸۸۳

گلوکز و گالاکتوز متصل به توکلنئوزها یا اپیمریزاسیون به یکدیگر تبدیل می‌شوند ۸۸۳

اسید گلوکورونیک یا اکسیداسیون UDP-گلوکز تولید می‌شود ۸۸۴

به دنبال دکربوکسیلاسیون، اکسیداسیون-احیاء و ترانس آمیداسیون قندها، محصولات ضروری تولید می‌شوند ۸۸۷

اسید سیالیک از N-استیل گلوکز آمین مشتق می‌شود ۸۸۷

بیوسنتز پلی ساکاریدهای مرکب ۸۸۸

گلیکوپروتئین‌ها ۸۹۰

گلیکوپروتئین‌ها حاوی مقادیر متغیری از کربوهیدرات‌ها هستند ۸۹۰

سنتز گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال N نیاز به دولیکول فسفات دارد ۸۹۱

عملکرد گلیکان ۸۹۴

پروتئوگلیکان‌ها ۸۹۷

شنش کلاس پروتئوگلیکان‌ها وجود دارند ۸۹۷

بیوسنتز کندروایتین سولفات نمونه شاخص تولید

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها است ۹۰۰

۱۷ متابولیسم لیپیدها I: سنتز، ذخیره‌سازی و

مصرف اسیدهای چرب ۹۰۵

مفاهیم کلیدی

مقدمه ۹۰۶

ماهیت شیمیایی اسیدهای چرب و آسید گلیسرول‌ها ۹۰۷

اسیدهای چرب زنجیرهای آلکیلی هستند که به یک گروه

کربوکسیل ختم می‌شوند ۹۰۷

بیشتر اسیدهای چرب موجود در بدن است به شکل

تری‌آسید گلیسرول می‌باشند ۹۰۸

آبگریزی تری‌آسید گلیسرول‌ها برای عملکرد آنها مهم است

۹۰۹

انتقال اسیدهای چرب و محصولات اولیه آنها بین اعضاء ۹۱۲

انتقال لیپیدها در حالت تغذیه‌شده ۹۱۳

انتقال لیپیدها در حالت ناشتا ۹۱۴

سنتز اسیدهای چرب: لیپوزنز ۹۱۵

گلوزک پیش‌ساز اصلی برای سنتز اسیدهای چرب است ۹۱۵

مسیر بیوسنتز اسیدهای چرب ۹۱۵

مسیر تجزیه سترات، استیل کوآ و NADPH مورد نیاز لیپوزنز را

در داخل میتوکندری فراهم می‌کند ۹۲۰

تغییر اسیدهای چرب ۹۲۲

اسید چرب سنتز می‌تواند تولید اسیدهای چربی غیر از پالمینات

کند ۹۲۵

آسید کوآهای چرب ممکن است به الکل‌های چرب احیاء شوند

۹۲۶

ذخیره اسیدهای چرب به صورت تری‌آسید گلیسرول ۹۲۶

تری‌آسید گلیسرول‌ها از آسید کوآهای چرب و گلیسرول ۳- فسفات

تولید می‌شوند ۹۲۶

به حرکت درآمدن تری‌آسید گلیسرول‌ها نیاز به هیدرولیز دارد

۹۲۸

سنتز تری‌آسید گلیسرول در حالت ناشتا به عنوان بخشی از یک

چرخه تری‌آسید گلیسرول- اسید چرب انجام می‌شود که نیازمند

گلیسرول ۳- فسفات است ۹۲۹

مصرف اسیدهای چرب برای تولید انرژی ۹۲۹

β- اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر - مستقیم یک فرایند

اصلی در تولید انرژی است ۹۳۰

راندمان انرژی حاصل از β- اکسیداسیون اسیدهای چرب ۹۳۵

مقایسه سنتز اسیدهای چرب با اکسیداسیون آنها ۹۳۶

β- اکسیداسیون برخی اسیدهای چرب نیاز به مراحل دیگری

دارد ۹۳۶

اجسام کتونی از استیل کوآ تولید می‌شوند ۹۴۰

مصرف اجسام کتونی توسط بافت‌های غیرکبدی نیاز به تشکیل

استواسیل کوآ دارد ۹۴۲

اکسیداسیون پراکسی‌زومی اسیدهای چرب فعالیت‌های متعددی

دارد ۹۴۴

تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب ۹۴۵

تنظیم در حالت تغذیه‌شده ۹۴۵

تنظیم در حالت ناشتا ۹۴۶

تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب ۹۴۷

اسیدهای چرب به عنوان ملکول‌های تنظیمی ۹۴۸

۱۸ متابولیسم لیپیدها II: مسیرهای متابولیکی

مربوط به لیپیدهای اختصاصی ۹۵۱

مفاهیم کلیدی

مقدمه ۹۵۲

فسفولیپیدها ۹۵۲

فسفولیپیدها حاوی اسید فسفانیدیک متصل به یک بار هستند

۹۵۳

فسفولیپیدهای موجود در غشاء فعالیت‌های متفاوتی را برعهده

دارند ۹۵۵

بیوسنتز فسفولیپیدها ۹۵۹

توزیع غیرقرینه اسیدهای چرب در فسفولیپیدها حاصل

واکنش‌های بازسازی است ۹۶۳

پلاسمالوژن‌ها از الکل‌های چرب سنتز می‌شوند ۹۶۴

کلسترول ۹۶۵

کلسترول به اشکال آزاد و استریفیه انتشار وسیعی دارد ۹۶۵

کلسترول از استیل کوآ سنتز می‌شود ۹۶۸

- لیپوپروتئین‌های پلاسمایی ۹۷۲
 سنتز کلسترول تحت تنظیم قرار دارد ۹۷۸
 کلسترول اساساً به صورت اسیدهای صفراوی دفع می‌شود ۹۸۰
- ۱۸-۲ اسفنگولیپیدها ۹۸۲
 سنتز اسفنگوزین ۹۸۲
 سرامیدها مشتقات آمید اسید چرب اسفنگوزین هستند ۹۸۳
 اسفنگومیلین یک فسفولیپید حاوی فسفر است ۹۸۴
 گلیکواسفنگولیپیدها معمولاً حاوی گالاکتوز یا گلوکز هستند ۹۸۴
 سربروزیدها گلیکوزیل سرامید هستند ۹۸۵
 اسفنگولیپیدوزها بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی هستند ۹۹۰
- ۱۸-۵ پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها ۹۹۴
 پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها مشتقات اسیدهای
 منوکرپوکسیلیک هستند ۹۹۴
 سنتز پروستاگلاندین‌ها نیازمند یک سیکلواکسیژناز است ۹۹۵
 پروستاگلاندین‌ها اثرات فیزیولوژیکی متعددی دارند ۹۹۹
- ۱۸-۶ لیپوکسیژناز و اسیدهای اکسی‌ایکوزاتترائونیک ۱۰۰۱
 اسیدهای منویدروکسی‌ایکوزاتترائونیک محصولات فعالیت
 لیپوکسیژناز هستند ۱۰۰۱
 لکوترین‌ها، اسیدهای هیدروکسی‌ایکوزاتترائونیک و لیپوکسین‌ها
 هورمون‌های مشتق از HPETEs هستند ۱۰۰۲
 لکوترین‌ها و HETEs بر فرایندهای فیزیولوژیکی متعددی تأثیر
 دارند ۱۰۰۳
- ۱۹ متابولیسم اسیدهای آمینه و هم ۱۰۰۷
- مفاهیم کلیدی
 قرارگیری نیتروژن در داخل اسیدهای آمینه ۱۰۰۸
 بیشتر اسیدهای آمینه از رژیم غذایی به دست می‌آیند ۱۰۰۸
 گروه‌های آمینو از یک اسید آمینه به اسید آمینه دیگر انتقال داده
 می‌شوند ۱۰۰۹
 پیریدوکسال فسفات کوفاکتوری برای آمینوترانسفرازها می‌باشد ۱۰۱۲
 گلوتامات دهیدروژناز آمونیاک را وارد متکول کرده و آزاد می‌کند ۱۰۱۲
 آمونیاک آزاد در داخل گلوتامات قرار داده شده و از آن تولید
 می‌شود ۱۰۱۴
- آمینو اسید اکسیدازها گروه‌های آمینو را برداشت می‌کنند ۱۰۱۵
 انتقال نیتروژن به کبد و کلیه ۱۰۱۶
 پروتئین‌ها دائماً در حال تجزیه هستند ۱۰۱۶
 آمونیاک در کبد و کلیه آزاد می‌شود ۱۰۱۶
 چرخه اوره ۱۰۱۸
- اتم‌های نیتروژن اوره از آمونیاک و اسبارئات می‌آیند ۱۰۱۸
 سنتز اوره نیاز به پنج آنزیم دارد ۱۰۱۹
 سنتز اوره به واسطه یک افکتور آلوسترینک و به طریق القاء آنزیمی
 تنظیم می‌شود ۱۰۲۰
 ناهنجاری‌های متابولیکی سنتز اوره عوارض جدی را به دنبال دارند ۱۰۲۱
- ۱۹-۱ سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری ۱۰۲۲
 ۱۹-۵ تجزیه اسیدهای آمینه ۱۰۲۷
 اسیدهای آمینه غیرضروری ۱۰۲۷
 اسیدهای آمینه ضروری ۱۰۲۸
 اسیدهای آمینه شاخه‌دار ۱۰۲۹
- ۱۹-۶ متابولیت‌های مهم مشتق از اسیدهای آمینه ۱۰۴۳
 متابولیت‌هایی که از بیش از یک اسید آمینه ساخته می‌شوند ۱۰۵۵
 گلوتامین ۱۰۵۷
 بیوستنر هم ۱۰۵۹
 آنزیم‌های درگیر در بیوستنر هم ۱۰۶۰
 ALA سنسار مرحله محدودکننده سرعت بیوستنر هم را کانالیز
 می‌کند ۱۰۶۶
 پورفیری‌ها ۱۰۶۷
 کاتابولیسم هم ۱۰۶۸
- ۱۹-۸ بیلی‌روبین در کبد به بیلی‌روبین دی‌گلوکوروبیلید کومپوزگه می‌شود ۱۰۶۸
 همولیز داخل عروقی نیاز به زیاله‌روبی آهن دارد ۱۰۷۳
- ۲۰ متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و
 پیریمیدینی ۱۰۷۵
- مفاهیم کلیدی
 مقدمه ۱۰۷۶
 فعالیت‌های متابولیکی نوکلئوتیدها ۱۰۷۷
 توزیع نوکلئوتیدها براساس نوع سلول متفاوت است ۱۰۷۷

مفاهیم کلیدی

۱۱۱۸ مقدمه ۲۱-۱

۱۱۲۰ چرخه گرسنگی-تغذیه ۲۱-۲

در حالت خوب-تغذیه شده، مواد غذایی نیازها به انرژی را تأمین می‌کنند ۱۱۲۰

در ابتدای حالت ناشتایی، گلیکوزنولیزر گلوکز خون را حفظ می‌کند ۱۱۲۴

حالت ناشتایی نیاز به گلوکوتروزازر از اسیدهای آمینه و گلیسرول دارد ۱۱۲۴

در ابتدای حالت تغذیه مجدد، گلیکوزن با مسیر غیرمستقیم تولید می‌شود ۱۱۲۸

تفاعل های متابولیکی مهم بین اعضا ۱۱۲۸

نیازهای انرژی، ذخایر و هومئوستاز کالری ۱۱۳۱

بشج فاز هومئوستاز گلوکز ۱۱۳۳

۲۱-۳ مکانیسم های درگیر در سوییچ متابولیسم کبدی بین حالات خوب-تغذیه شده و گرسنگی ۱۱۳۵

دسترسی به سوسترها، بسیاری از مسیرهای متابولیکی را کنترل می‌کنند ۱۱۳۵

افکتورهای آلوستریک، آنزیم های کلیدی را تنظیم می‌کنند ۱۱۳۶

تغییر کووالان، آنزیم های کلیدی را تنظیم می‌کند ۱۱۳۹

تغییر در میزان آنزیم های کلیدی، سازگاری بلند-مدت را سبب می‌شود ۱۱۴۴

۱۱-۲ ارتباطات بین بافتی در وضعیت های تغذیه ای و هورمونی

مختلف ۱۱۴۹

جافی ۱۱۵۰

رزم غذایی ۱۱۵۱

دیابت قندی نوع ۲ ۱۱۵۳

دیابت قندی نوع ۱ ۱۱۵۵

سرطان ۱۱۵۸

فعالیت هوازی و بی هوازی ۱۱۵۹

حاملگی ۱۱۶۱

شیردهی ۱۱۶۲

استرس و آسیب ۱۱۶۳

بیماری کبدی ۱۱۶۴

بیماری کلیوی ۱۱۶۶

مصرف الکل ۱۱۶۷

۲۰-۳ ۵' - فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات و گلوتامین در سنتز از ابتدا

نوکلئوتیدها ۱۰۷۸

۲۰-۴ سنتز نوکلئوتیدهای پورینی ۱۰۸۱

تولید IMP ۱۰۸۱

سنتز نوکلئوتیدهای پورینی شدیداً تحت تنظیم قرار دارد ۱۰۸۳

بازهای پورینی و نوکلئوتیدها بازیافت شده تا دوباره نوکلئوتیدها را تولید کنند ۱۰۸۶

نوکلئوتیدهای پورینی به یکدیگر تبدیل می‌شوند تا مقادیر سلولی

نوکلئوتیدهای آدنیلی و گوانیلی متعادل گردد ۱۰۸۷

۲۰-۵ GTP پیش ساز تتراهیدروبیوترین است ۱۰۸۹

۲۰-۶ اسیداوریک محصول انتهایی تجزیه پورین ها در انسان است ۱۰۸۹

۲۰-۷ متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۰۹۳

سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۰۹۴

سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در سطح کربامیل فسفات سنتتاز تنظیم می‌شود ۱۰۹۷

بازهای پیریمیدینی برای تولید مجدد نوکلئوتیدها بازیافت

می‌شوند ۱۰۹۷

تولید داکسی ریبونوکلئوتیدها ۱۰۹۸

داکسی ریبونوکلئوتیدها با احیاء ریبونوکلئوزید ۵' - دی فسفات ها

تولید می‌شوند ۱۰۹۸

سنتز داکسی تیمیدیلات نیاز به N^{10} ، N^5 - متیلن تتراهیدروفولات دارد ۱۱۰۰

تبدیلات متقابل پیریمیدین ها، نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدهای

داکسی ریبوپیریمیدینی ۱۱۰۰

۲۰-۸ تجزیه نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۱۰۱

نوکلئوزید و نوکلئوتید کینازها ۱۱۰۳

۲۰-۹ آنزیم های متابولیزه کننده نوکلئوتیدها به عنوان قاعی از چرخه سلولی ۱۱۰۳

۲۰-۱۰ سنتز کوآنزیم های نوکلئوتیدی ۱۱۰۵

۲۰-۱۱ عوامل شیمی درمانی که با متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و

پیریمیدینی تداخل می‌کنند ۱۱۰۶

مهارکننده های متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی

۱۱۰۷

اساس بیوشیمیایی برای پاسخ به عوامل شیمی درمانی ۱۱۱۳

ن عادل اسید - بار ۱۱۶۸
کولون ۱۱۷۰

۲۲ بیوشیمی هورمون‌ها

مفاهیم کلیدی

مقدمه ۱۱۷۴

هورمون‌ها و سیستم هورمونی آشنایی ۱۱۷۴
سیستم‌های آشنایی هورمونی سبب تقویت پیام‌های اختصاصی می‌شوند ۱۱۷۵
هورمون‌های پلی‌پپتیدی اصلی و فعالیت‌های آنها ۱۱۷۹
سنتز هورمون‌های پلی‌پپتیدی و مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۸۳

هورمون‌های پلی‌پپتیدی: زن‌های کدکنده ۱۱۸۳
هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۸۷
غیرفعال‌سازی و تخریب هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۹۰

پیام‌رسانی هورمون‌های پروتئینی ۱۱۹۳

مرور کلی بر پیام‌رسانی ۱۱۹۳

سیستم‌های هورمونی دوره‌ای ۱۱۹۵
دوره تخمدانی تحت کنترل ترشح ضربانی و دوره‌ای هورمون آزادکننده گنادوتروپین قرار دارد ۱۱۹۷

گیرنده غشایی هورمون‌ها ۱۲۰۱

برخی تعاملات هورمون - گیرنده مستلزم چند پروتئین هورمونی است ۱۲۰۱

درون‌کنش گیرنده‌ها ۱۲۰۴

کلاثرین درون‌کنش کمپلکس‌های هورمون - گیرنده را از غشاء پلاسمایی هدایت می‌کند ۱۲۰۴

آبشارهای هورمونی داخل سلولی: پروتئین کینازها ۱۲۰۶
گیرنده انسولین: هدایت پیام از طریق تیروزین کیناز ۱۲۰۷
فعالیت وارویرسین: پروتئین کیناز A ۱۲۰۹
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH): پروتئین کیناز C ۱۲۱۰

فعالیت فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم (ANF): پروتئین کیناز G ۱۲۱۳

هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶

ساختار و فعالیت هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶
بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶
متابولیسم هورمون‌های استروئیدی ۱۲۲۲

تنظیم ستر هورمون‌های استروئیدی ۱۲۲۲
ویندین D₃ ۱۲۲۹

تغیلات هورمون‌های استروئیدی پروتئین‌های اتصال پلاسمایی ۱۲۳۲

گیرنده هورمون‌های استروئیدی ۱۲۳۳

هورمون‌های استروئیدی به پروتئین‌های گیرنده درون سلولی متصل می‌باشند ۱۲۳۳
گیرنده‌های یخیم ۱۲۴۰
تنظیم - کاهش گیرنده استروئیدی توسط لیگاند ۱۲۴۱
گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای، کمک‌فعالگرها و کمک‌سرکوبگرها ۱۲۴۱
اثرات استروئیدی غیرژنومیک ۱۲۴۲

بخش ۵

۲۳ بیولوژی سلولی ملکولی

مفاهیم کلیدی

بافت عصبی، متابولیسم و عملکرد ۱۲۴۷
مفاهیم ضروری ۱۲۴۷

ATP و پتانسیل الکتریکی ترانس‌ممبران در نورون‌ها ۱۲۴۸
تغیلات نورون - نورون از طریق سیناپس‌ها رخ می‌دهد ۱۲۵۰
سنتز، ذخیره‌سازی و آزادسازی نوروترنسمیترها ۱۲۵۴
خاتمه پیام‌ها در اتصالات سیناپسی ۱۲۵۸

نوروتروفیک‌ها از پیش‌سارهای پروتئینی تولید می‌شوند ۱۲۶۳
چشم: متابولیسم و بینایی ۱۲۶۴

فریب ATP را با متابولیسم هواری به دست می‌آورد ۱۲۶۵
عدسی بیشتر شامل آب و پروتئین است ۱۲۶۶
شبکیه ATP را به طریق گلیکوپیر بی‌هوری تولید می‌کند ۱۲۶۹

تبدیل پیام بینایی مستلزم حوادث فتوشیمیایی، بیوشیمیایی و الکتریکی است ۱۲۶۹

سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی، سلول‌های گیرنده بوری هستند ۱۲۷۲

دید رنگی از سلول‌های مخروطی منشاء می‌گیرد ۱۲۸۲

موتورهای ملکولی و پروتئین‌های مربوطه ۱۲۸۵

عضل عصبانی ۱۲۸۵

عضله اسکلتی: ساراماندهی ساختمانی و اجزاء آن ۱۲۸۵

تغیاض عضله اسکلتی ۱۲۹۵

جدیدین عضو گورشی در هضم مواد غذایی نقش دارند ۱۳۶۵
۲: نکات عمومی ۱۳۶۷

محرم‌های مختلف هضم ۱۳۶۷
آنزیم‌های گورشی به صورت پروآنزیم ترشح می‌شوند ۱۳۶۹
ترشح توسط جدیدین سکرناگوک تنظیم می‌شود ۱۳۶۹
انتقال اپی‌تلیالی ۱۳۷۳
انتقال مواد حل شده ممکن است ترانس سلولار یا پاراسلولار باشد ۱۳۷۳

جذب NaCl وابسته به ATPase تعویض کننده Na^+ / K^+ .
انتقال دهنده‌های غشایی و کانال‌ها می‌باشد ۱۳۷۵
ترشح NaCl وابسته به ATPase تعویض کننده Na^+ / K^+ .
انتقال دهنده‌های غشایی و کانال‌ها می‌باشد ۱۳۷۷
شیب‌های غلظتی یونی و بتاسیل‌های لکتریکی، امرزی انتقال مواد غذایی را تأمین می‌کند ۱۳۷۹
سلول‌های پارینتال معده HCl را ترشح می‌کند ۱۳۸۳
هضم و جذب پروتئین‌ها ۱۳۸۳
پپتیدارها هضم کارآمد پروتئین را تضمین می‌کند ۱۳۸۳
انتقال دهنده‌های مربوط به اسیدهای آمینه، دی‌پپتیدها و
تری‌پپتیدها ۱۳۸۸

هضم و جذب کربوهیدرات‌ها ۱۳۹۱
دی‌ساکاریدها و پی‌ساکاریدها نیاز به هیدرولیز دارند ۱۳۹۱
انتقال دهنده‌های مربوط به موساکاریدها ۱۳۹۴
هضم و جذب لیپیدها ۱۳۹۵
برای هضم لیپیدها لازم است بر حلالیت آبی محدود آنها غلبه شود ۱۳۹۵
لیپیدها توسط لیپارهای معده‌ای و پانکراتیک هضم می‌شوند ۱۳۹۶
مپسل‌های مربوط به اسیدهای صفراوی، لیپیدها را در هنگام هضم محلول می‌کند ۱۳۹۷
اکثر لیپیدهای جذب شده در داخل ششومیکرون‌ها قرار داده می‌شوند ۱۴۰۲
متابولیسم اسیدهای صفراوی ۱۴۰۴
شیعی و ستر اسیدهای صفراوی ۱۴۰۴
انتقال اسیدهای صفراوی ۱۴۰۵

۲۶ ویتامین‌ها و مواد معدنی نیازها و

فعالیت‌ها

۱۴۰۹

مفاهیم کلیدی

۲۰۱ مقدمه ۱۴۱۰

مدلی برای انقباض عضله اسکلتی ۱۲۹۶
عضله قلب: ساختمان و انقباض ۱۲۹۹
انقباض عضله صدف: تنظیم کلسیمی ۱۲۹۹
دخاير امرزی انقباض عضلانی ۱۳۰۱
کلاس‌های دیگر میوین‌ها و موتورهاى ملکولی ۱۳۰۱
مکانیسم انعقاد خون ۱۳۰۵
فرایند‌های بیوشیمیایی هموستاز ۱۳۰۵
فار پیش‌انعقاد هموستاز (فار ۱) ۱۳۰۸
برخی خصوصیات پروتئین‌های درگیر در تشکیل بخته ۱۳۱۱
فار ضد انعقادی هموستاز ۱۳۱۷
فار فیبرینولیز هموستاز (فار ۳) ۱۳۲۲
نقش ریشه‌های Gla در فاکتورهای انعقادی ۱۳۲۳

۲۲ چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و

۱۳۲۹

سرطان

مفاهیم کلیدی

مقدمه ۱۳۳۰

چرخه تقسیم سلولی ۱۳۳۰
تنظیم چرخه سلولی ۱۳۳۲
مسرمدست پیام فاکتور رشد ۱۳۳۷
آپوپتوز: مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ۱۳۴۰
مسیرهای اصلی آپوپتوز ۱۳۴۱
القاء آپوپتوز توسط p53 ۱۳۴۵
مسیرهای MAPK هم مرگ سلولی و هم بقاى سلولی را تنظیم می‌کند ۱۳۴۷
سرطان ۱۳۴۷
اوبکوزها و نومورهاى فروتناسده نومور ۱۳۴۷
خصوصیات سلول‌های سرطانی ۱۳۵۱
برای ایجاد سرطان نیاز به جهش‌های متعدد می‌باشد ۱۳۵۵
هتروزیتی زنتیکی و بیوشیمیایی سرطان‌ها ۱۳۵۷
جهش‌راها و تسريع‌کننده‌ها سبب سرطان می‌شوند ۱۳۵۷
آنالیز بیوشیمیایی سرطان‌های خاص ۱۳۵۷

۲۵ هضم و جذب مواد غذایی پایه

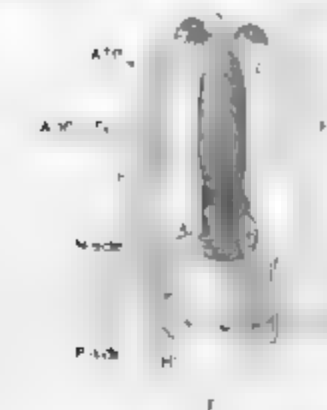
۱۳۶۳

مفاهیم کلیدی

مقدمه ۱۳۶۴

انواع مواد معذی ۱۳۶۴

- جاقی تأثیرات قابل توجهی بر سلامتی دارد ۱۴۷۵
۲۰. کربوهیدرات‌ها ۱۴۷۶
۲۱. چربی‌ها ۱۴۷۷
۲۰. فیبر ۱۴۷۹
۲۰. ترکیب درشت‌مغذی‌های غذایی ۱۴۸۰
- ترکیب رژیم غذایی بر کلسترول سرمی تأثیر دارد ۱۴۸۰
- کربوهیدرات‌ها شاخص گلیسمیک و بار گلیسمیک ۱۴۸۲
- سارهای غذایی به پروتئین با محفوظ سبزیجات و پروتئین‌های
- گیاهی برطرف می‌شود ۱۴۸۳
- فیبر یا هر منبعی خواصی است ۱۴۸۳
- توصیه‌های غذایی ۱۴۸۴
۱۰. ۲۷. نوترینتیک و ترکیب غذایی ۱۴۸۶
- واژه‌های کلیدی ۱۴۸۸
- نمایه ن-۱



بیوانرژی، میتوکندرها و متابولیسم اکسیداتیو

- | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| ۱۴-۳ مسمومیت با سیانید، ۷۷۵ | ۱۴-۷ فسفریلاسیون اکسیداتیو، ۷۷۴ | ۱۱ • سیستم‌های تولیدکننده انرژی و مصرف‌کننده انرژی، ۷۳۲ |
| ۱۴-۴ نورویاتی بیابایی انرژی، ۷۹۰ | ۱۴-۸ غشاء داخلی میتوکندری حاوی | • رده‌های پروتئین‌ها، ۷۳۴ |
| • موسی‌های مسوکندریایی | • مسوکندریایی فعال، ۷۸۱ | • سر، ۷۳۴ |
| • جهش‌هایی در ریب‌های tRNA | • ژن‌ها، مسوکندریایی و هسته‌ای، ۷۸۹ | • ۱۵ • منابع و سربوشت‌های استیل |
| • میتوکندریایی، ۷۹۰ | • کپسول‌های و گگ اکسید، ۷۹۱ | • کربوهیدرات، ۷۴۱ |
| • عدم تحمل فعالیت، ۷۹۰ | • ارتباطات مالمی | • ۱۴-۱ چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک، ۷۴۶ |
| • به جهش در سینوکروم b، ۷۹۱ | • کمبود پروتئین دهیدروژن، ۷۴۶ | • ۱۴-۲ ساختار و بخش‌بندی توسط |
| • ۱۴-۷ NADPH اکسیداز (NOX) در | • ۱۴-۲ کمبود فوماراز، ۷۵۱ | • ساختار مسکندری، ۷۳۶ |
| • سلامتی و بیماری، ۷۹۴ | | • ۱۴-۳ زنجیر انتقال الکترون، ۷۵۹ |
| • نسبت مولارد به واسطه پروتئین | | |
| • مجدد، ۷۹۵ | | |

مفاهیم کلیدی

- انرژی در موجودات زنده با اکسیداسیون سوخت‌های متابولیک حفظ و به صورت پیوند پر-انرژی ATP جهت فراهم‌سازی انرژی مورد نیاز واکنش‌های بیوسنتتیک، انقباض عضلانی و انتقال فعال ذخیره می‌شود.
- انرژی آزاد گیبس جهت یک واکنش آنزیمی را پیش‌بینی می‌کند و ما ثابت تعادل در ارتباط است.
- پیرووات به عنوان محصول انتهایی کاتابولیسم گلوکز، به طریق اکسیداتیو توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژنازی به استیل-کوآ دکربوکسیه می‌شود که تحت تنظیم قرار دارد.
- استیل-کوآ به عنوان محصول انتهایی کاتابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین، در چرخه اسید سیتریک اکسید می‌شود که در ماتریکس میتوکندری وجود دارد و تولید NADH و FADH2 می‌کند.
- NADH و FADH2 توسط زنجیر انتقال الکترونی اکسید می‌شود که به صورت چهار کمپلکس آنزیمی بزرگ در غشاء داخلی میتوکندری سازماندهی شده است و این اکسیداسیون یا انتقال الکترون‌ها طی چندین مرحله تا اکسیژن به عنوان گیرنده نهایی الکترون صورت می‌پذیرد.
- انرژی که طی واکنش‌های اکسیداتیو زنجیر انتقال الکترون آزاد می‌شود،

- به صورت یک شیب پروتونی و بار در عرض غشاء داخلی میتوکندری حفظ می شود. این شیب سنتز ATP را توسط ATP سنتاز سبب می شود. این فرایند را فسفریلاسیون اکسیداتیو گویند.
- سیستم های انتقالی موجود در غشاء داخلی میتوکندری حرکت سوسترها و ترکیبات واسطه را به داخل و خارج متریکی میتوکندری وساطت می کند.
- میتوکندری های پستانداران یک DNA حلقوی بی همتا دارند که پروتئین های

نظیر انتقال الکترون، ATP سنتاز و RNA ریسورمی میتوکندریایی را کد می کند. بیماری در نتیجه جهش ژن های میتوکندریایی حاصل می شود. انتقال مرحله به مرحله الکترون ها از اکسیژن منجر به تولید انیون های سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال های آزاد هیدروژن ($OH\cdot$) می شود که از طریق پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون پروتئینی و جهش DNA به سلول آسیب می رسانند.

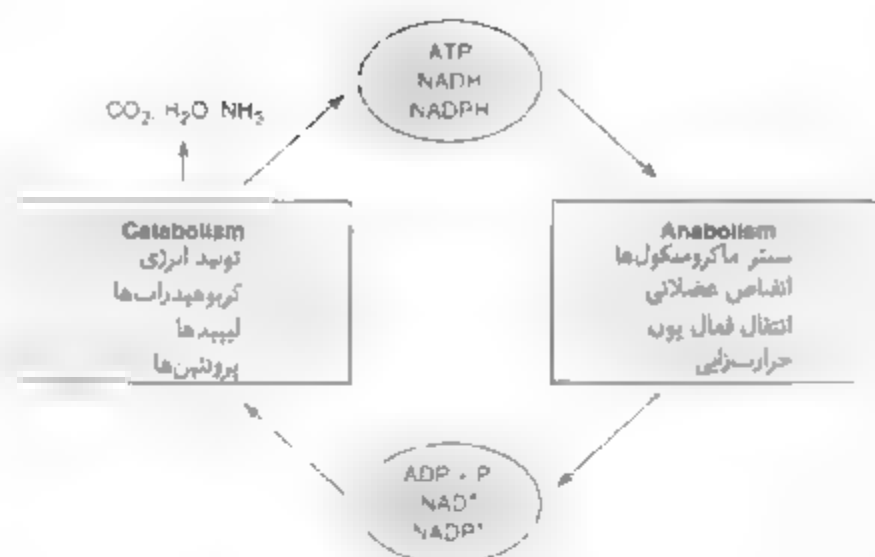
۱-۱۴ • سیستم های تولیدکننده-انرژی و مصرف کننده-انرژی

سلول های ... وابسته به یک سیستم پیچیده شدیداً تنظیم شده از واکنش های تولیدکننده-انرژی و مصرف کننده-انرژی تحت عنوان متابولیسم هستند. متابولیسم شامل دو فرایند مخالف، یعنی کاتابولیسم و آنابولیسم، می باشد که با یکدیگر عکس العملی را تشکیل می دهند که مواد غذایی را به اشکال قابل استفاده انرژی و به ملکول های بیولوژیکی پیچیده تبدیل می کنند. کاتابولیسم مسئول تحزیه مواد غذایی خورده شده یا سوخت های ذخیره شده ای نظیر گلیکولیدرات، لیپید و پروتئین به اشکال قابل استفاده یا قابل ذخیره سازی برای ... می باشد. ... یک مجموع محرک به تبدیل ملکول های ساده بزرگ به ملکول های کوچکتر (مثلاً H_2O و CO_2) می شوند و در پستانداران اغلب نیاز به مصرف O_2 و واکنش های مصرف کننده ... می باشد. ... در ... از مورد اختصاصی-بافت، نظیر هدایت موج عصبی، انقباض عضلانی، رشد و تقسیم سلولی، را انجام می دهند. واکنش های کاتابولیک عموماً انرژی را هستند و انرژی که آزاد می کنند عموماً به شکل ATP بدهم می افتد. واکنش های اکسیداتیو کاتابولیسم همراه با انتقال الکترون های احیاء شده به کوآنزیم های NAD^+ و $NADP^+$ و تولید $NADH$ و $NADPH$ می باشند. مسیرهای آنابولیک مسئول پیوستن ملکول های بزرگ از پیش سازهای کوچکتر هستند و نیاز به دریافت انرژی، به شکل ATP یا الکترون های احیاء کننده $NADPH$ دارند (شکل ۱۰-۲۸ را ببینید).

ATP سبب برقراری ارتباط بین سیستم های تولیدکننده-انرژی و

مصرف کننده-انرژی می شود

ارتباط بین فعالیت های تولیدکننده-انرژی و مصرف کننده-انرژی سلول ها در شکل ۱۲-۱ شرح داده شده است. ... ی از اکسیداسیون سوخت های متابولیکی حاصل می شود که معمولاً توسط موجود ... به صورت گلیکولیدرات، لیپید و پروتئین مصرف می شود. نسبت هر سوختی که به عنوان منبع انرژی مصرف می شود، بستگی به بافت و رژیم غذایی و وضعیت هورمونی موجود زنده دارد. برای مثال، گسول های قرمز بالغ و مغز انسان در حالت تعدیه شده تنها از گلیکولیدرات به عنوان منبع ... ی استفاده می کنند، در حالی که



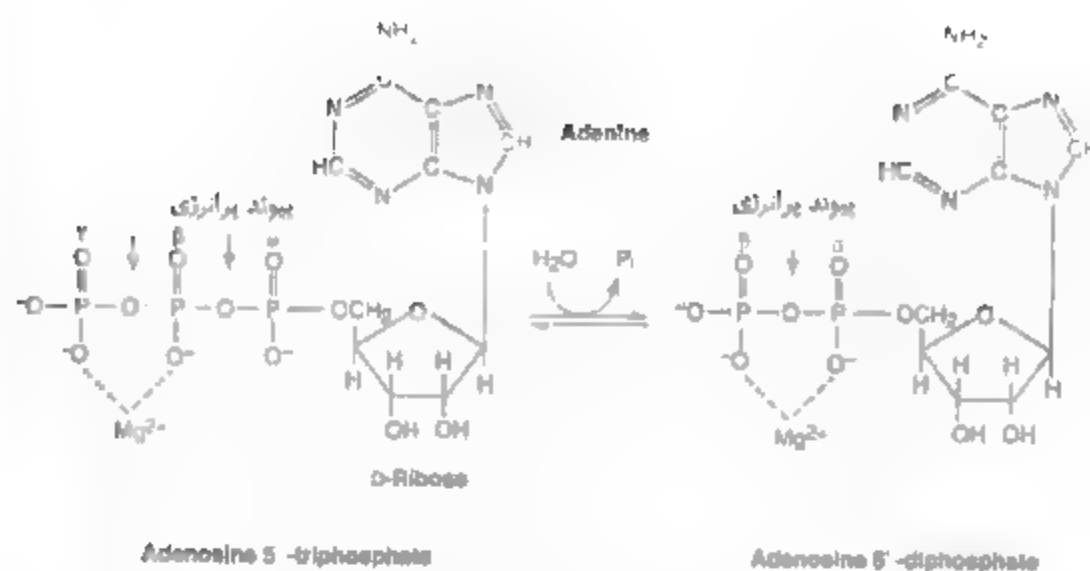
شکل ۱۴-۱ ارتباطات انرژی بین تولید انرژی (کاتابولیسم) و مصرف انرژی (آنابولیسم). تجربه اکسیداتیو مواد عددی یک فرایند انرژی را است که انرژی آزاد و قدرت احیاءکنندگی را آزاد می‌کند که به ترتیب به صورت ATP و NADH یا NADPH به دام می‌افتند. فرایندهای آنابولیک انرژی‌گیر هستند و از انرژی شیمیایی ذخیره‌شده در ATP و NADPH استفاده می‌کند.

کند یک فرد دیابتی یا ناشتاً اساساً برای رفع نیازهای انرژی خود از اکسیداسیون لیپیدها استفاده می‌کند. انرژی ممکن است طی انجام فعالیت‌های (کارهای) مختلف مرتبط با انرژی مصرف شود که برخی از آنها در شکل ۱۴-۱ نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید که کند و پاکراس اساساً در فعالیت‌های بیوسنتتیک و ترشحی شرکت دارند، در حالی که عضلات قلبی و اسکلتی در هنگام فعالیت، انرژی متابولیکی را به انرژی مکانیکی تبدیل می‌کند.

ساختار کلی — میوکندریون — کسده — انرژی — مصرف شده — و — آدنوزین — دینوکلوئید (ATP) می‌باشد. شکل ۱۴-۲ ATP — که — در — سب — که در آن آدین از طریق یک پیوند گلیکوزیدی به D-ریبوز اتصال دارد. سه گروه فسفریل در موقعیت ۵ بخش ریبوز استریفیه شده‌اند. دو گروه فسفریل انتهایی (یعنی، β و γ) پیوندهای فسفوانیدرید پر — انرژی یا پیوندهای با انرژی بالا هستند. سنتز ATP در نتیجه یک فرایند کاتابولیک یا مصرف ATP در یک فرایند مرتبط با انرژی، مستلزم تشکیل و یا هیدرولیز یا انتقال گروه فسفات انتهایی ATP می‌باشد. تحت شرایط فیزیولوژیک، این نوکلئوتید به کاتیون دوسفریتی نظیر منبریم شلات می‌شود (ایحاد کمپلکس می‌کند).

NAD⁺ و NADPH در کاتابولیسم و آنابولیسم

— زی از فرایندهای کاتابولیکی ماهیت اکسیداتیو دارند، زیرا کربن‌های موجود در سوستراها، شامل کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها، در وضعیت نسبتاً یا شدیداً حیاءشده قرار دارند (شکل ۱۴-۳). اکی‌والان‌های حیاءکننده توسط آنزیم‌هایی به نام دهیدروژناز به صورت پروتون و الکترون از سوستراها آزاد و به نیکوتینامید آدین دی‌نوکلئوتید (NAD⁺) انتقال داده شده و تولید NADH می‌کنند (شکل ۲۸-۱۰ را ببینید). اکی‌والان‌های حیاءکننده NADH به داخل میتوکندری انتقال داده شده و توسط ربجیر انتقال الکترون به O₂ به عنوان گیرنده نهایی الکترون منتقل می‌گردد (ص ۶۷۲) واکش‌های اکسیداتیو در



شکل ۲-۱۴ ساختمان ADP و ATP به صورت کمپلکس با Mg^{2+} . پیوندهای پرانرژی نشان داده شده‌اند.

داخل میتوکندری، انرژی را هستند؛ انرژی تولیدی طی فرایندی به هم فسفریلایسیون اکسیداتیو. صرف ستز ATP می‌شود. واکنش‌های رد اکسید و اکسیداتیو چرخه $\text{NAD}^+ - \text{NADH}$ نقش مرکزی در تبدیل انرژی شیمیایی ترکیبات کربنی موجود در مواد غذایی به پیوندهای فسفوانیدریدی ATP دارد. در ادامه این فصل به جزئیات این فرایند پرداخته خواهد که تبدیل انرژی نامیده می‌شود.

برعکس، ما به هم بشیر یک فرایند (همراه راحده) است که طی آن متکوره‌ای کوچک با شدت اکسیداسیون بالاتر به ملکول‌های بزرگ پیچیده تبدیل می‌شوند (شکل ۴-۱۴). قدرت احیاءکنندگی مورد استفاده در بیوسنتز ترکیباتی که شدیداً احیاء شده هستند، نظیر اسیدهای چرب، توسط NADPH (ص ۵۲۹) فراهم می‌گردد که شکل ۳ فسفریله NADH می‌باشد.

۲-۱۴ • ارتباطات ترمودینامیکی و اجزاء غنی از انرژی

سلول‌های زنده اشکال مختلف انرژی را به یکدیگر تبدیل می‌کنند و همچنین با محیط خود تبادل انرژی دارند. این واکنش‌ها در صورت ترمودینامیک بیرونی می‌کند. ساختار سلول در آن محیط حدود واکنش‌های تولیدکننده انرژی و مصرف‌کننده انرژی در یک سلول و نحوه جداسازی این واکنش‌ها توسط یک موجود زنده، تسهیل می‌کند. براساس قانون اول ترمودینامیک، انرژی به خود می‌شود و به راس می‌رود. این قانون در حقیقت انرژی مصرف می‌کند که با وجود سلسله واکنش‌ها یک سلسله دیگر، ولی انرژی کل سیستم ثابت باقی می‌ماند. برای مثال، انرژی شیمیایی که در یک سوخت متابولیکی مصرف می‌گردد در دسترس قرار دارد، طی گلیکولیز به انرژی شیمیایی ATP تبدیل می‌شود. در عصبه سلولی، انرژی شیمیایی درگیر در پیوندهای فسفاتی غنی از انرژی ATP طی تقاضای

Carbohydrate



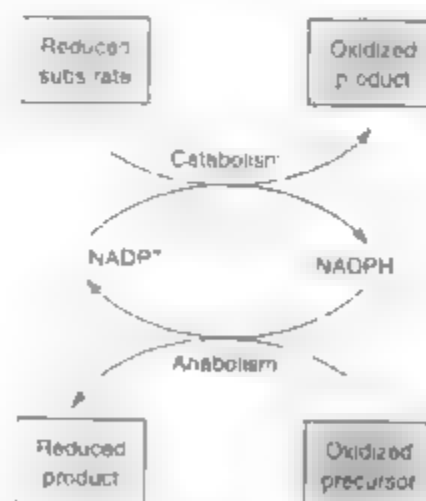
اکسید شده

Lipid



احیاء شده

شکل ۳-۱۴ وضعیت اکسیداسیون اتم‌های کربن معمولی موجود در کربوهیدرات‌ها و لیپیدها



شکل ۴-۱۴ انتقال انرژی و الای‌های احیاءکننده طی کاتابولیسم و آنابولیسم با استفاده از NADH و NADPH

عصارتی به انرژی مکانیکی تبدیل می‌شود. در هنگام ATP انرژی یک شیب الکترو-شیمیایی اسموتیک پروتون‌ها در عرض عشاء میتوکندری به انرژی شیمیایی تبدیل می‌شود. قانون دوم ترمودینامیک مربوط به آنتروپی است. آنتروپی که با S نشان داده می‌شود، معیار یا نشانه‌گری از شدت بی‌نظمی یا تصادفی بودن یک سیستم است. آنتروپی به صورت انرژی در یک سیستم در نظر گرفته می‌شود که برای انجام کار مفید در دسترس قرار ندارد. تمامی فریادهای شیمیایی یا بیولوژیکی، تمایل دارند تا به سمت حالتی یا حداکثر آنتروپی پیشرفت کنند. لذا سیستم‌های زنده‌ای که شدیداً منظم هستند، هرگز در تعادل با محیط خود قرار ندارند، زیرا تعادل در یک سیستم زمانی حاصل می‌شود که تصادفی بودن یا بی‌نظمی (آنتروپی) حداکثر باشد. بنابراین، در سیستم‌های بیولوژیکی، تعیین مقدار آنتروپی غیرممکن است، زیرا این سیستم‌ها به ندرت در تعادل می‌باشند. برای سادگی و به خاطر کاربرد ذاتی آن در این موضوعات، کمی تحت عنوان انرژی آزاد انتخاب شده است.

انرژی آزاد انرژی در دسترس برای انجام کار مفید است

انرژی آزاد (با G یا انرژی آزاد گیبس^۱ نشان داده می‌شود) یک سیستم آن قسمتی از انرژی کل است که برای انجام کار مفید در دسترس قرار دارد. این انرژی به صورت زیر تعریف می‌شود

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

۱- رابطه، برای سیستمی که در یک درجه حرارت و فشار ثابت به سمت تعادل می‌رود، تغییر انرژی آزاد، ΔH تغییر انتالپی یا محتوای گرمایی، T درجه حرارت مطلق، و ΔS تغییر در آنتروپی است. در صورتی که ΔG یک واکنش برابر صفر باشد، فرایند در تعادل است و هیچ جریان حالتی در هیچ جهت وجود ندارد. به علاوه، هر فرایندی که یک ΔG منفی (انرژی آزاد) دارد، به طور خودبه خودی در جهت نوشته شده تارسیدن به تعادل پیشرفت می‌کند که تا حدودی علت آن افزایش آنتروپی یا بی‌نظمی در سیستم می‌باشد. جیس فرایندی، انرژی آزاد می‌کند و انرژی را می‌باشد. فرایندی که ΔG مثبت دارد، به طور خودبه خودی در جهت عکس نوشته شده پیشرفت می‌کند. برای اینکه این فرایند به سمت تعادل پیشرفت کند، لازم است انرژی از منبع دیگری به آن داده شود. این فرایند را انرژی گیر^۲ گویند. توجه داشته باشید که علامت و میزان ΔG سرعت واکنش را پیش‌بینی نمی‌کند. سرعت انجام یک واکنش وابسته به انرژی آزاد فعال‌سازی، و نه بررگی ΔG ، می‌باشد. به علاوه، تغییر در انرژی آزاد یک فرایند بیوشیمیایی، بدون توجه به مسیر یا مکانیسم مورد استفاده برای رسیدن به حالت نهایی، یکسان می‌باشد. تغییر در انرژی آزاد یک واکنش شیمیایی با ثابت تعادل ارتباط دارد. برای مثال، یک واکنش ممکن است به صورت زیر تعریف شود:



1. Gibbs free energy

2. Exergonic

3. Endergonic

جدول ۱-۱۴ • مقادیر ΔG° و K_{eq}

	ΔG° (kcal/mol)	ΔG° (kJ/mol)
K_{eq}		
10^4	۵۴۶	۲۲۸
10^3	۴۰۹	۱۷۱
10^2	۲۷۳	۱۱۴
10	۱۳۶	۵۷
1	۰	۰
10^{-1}	-۱۳۶	-۵۷
10^{-2}	-۲۷۳	-۱۱۴
10^{-3}	-۴۰۹	-۱۷۱
10^{-4}	-۵۴۶	-۲۲۸

که در آن ثابت تعادل به صورت زیر بیان می‌شود

$$K_{eq} = [C][D]/[A][B]$$

تحت شرایط استاندارد، وقتی مود واکنشگر و محصولات در ابتدا با غلظت ۱ M وجود دارند، در فشار ۱ atm و $[H^+]$ برابر ۱ M یا pH برابر صفر، تغییر انرژی آزاد استاندارد به صورت ΔG° تعریف می‌شود. بیوشیمی‌دان‌ها این تعریف را طوری تغییر داده‌اند که بر روی رده‌بندی در $PH 7.0$ ($[H^+] = 10^{-7} M$) محاسبه شود که عمده‌برگس‌های بیولوژیکی در آن انجام می‌شوند. تحت این شرایط، تغییر انرژی آزاد به صورت ΔG° و K'_{eq} بیان می‌شود. از آنجایی که در حالت تعادل ΔG° برابر صفر است، رابطه زیر را می‌توان بیان نمود:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K'_{eq}$$

که در آن R ثابت گارها است که برابر $1.987 \text{ cal/mol} \times ^\circ K$ یا $8.314 \text{ J/mol} \times ^\circ K$ ، برحسب این که تغییر انرژی آزاد حاصل برحسب کالری (cal) یا ژول (J) در هر مول بیان می‌شود، و T درجه حرارت مطلق برحسب کلوین (K) می‌باشد.

بنابراین، می‌توان ثابت تعادل محاسب می‌شود. پس از آن، می‌توانیم ΔG° را محاسب کنیم. اگر ΔG° مثبت باشد، واکنش در جهت پیش رو به سمت چپ می‌رود و اگر ΔG° منفی باشد، واکنش در جهت پیش رو به سمت راست می‌رود. اگر ΔG° صفر باشد، واکنش در حالت تعادل است.

همان‌طور که اشاره شد، ΔG° یک واکنش انرژی آزاد قابل دسترسی موجود در یک واکنش را در زمانی نشان می‌دهد که سوبستراها و محصولات با غلظت‌های ۱ M وجود دارند. این حالت در سلول‌ها مشاهده نمی‌شود، زیرا بندرت بیومدنکول‌ها با غلظت ۱ M وجود دارند. لذا بیان براساس غلظت داخل سلولی واقعی سوبستراها و مواد، دیدگاه‌هایی را در خصوص کار قابل انجام در یک واکنش فراهم می‌سازد. بیان ΔG در هر غلظتی از سوبسترا یا محصول، شامل تغییر انرژی برای غلظت ۱ M سوبسترا و محصول جهت رسیدن به تعادل (ΔG°) و تغییر انرژی جهت رسیدن به غلظت ۱ M سوبستراها و محصولات می‌باشد.

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln ([C][D]/[A][B])$$

برای مثال، در یک سلول عضلانی غلظت $ATP = 8.1 \text{ mM}$ ، $ADP = 0.93 \text{ mM}$ و $P_i = 8.1 \text{ mM}$ وجود دارد. در صورتی که ΔG° برای واکنش $ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_i$ برابر 32.1 kJ/mol در $37^\circ C$ ، $pH 7.4$ باشد، آنگاه ΔG واکنش کلی برابر است با

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln ([ADP][P_i]/[ATP])$$

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln (0.93 \times 10^{-3})$$

$$\Delta G = -22,1 \text{ kJ/mol} + (-17,5 \text{ kJ/mol}) = -39,6 \text{ kJ/mol}$$

بین محاسبات نشان می‌دهند که در مقایسه با حالتی که توسط میزان ΔG^0 نشان داده می‌شود، میزان انرژی آزاد برای انجام کار در عضله به میزان قابل توجهی بیشتر می‌باشد. به علاوه، سنتز ATP در سلول‌های عضله تحت این شرایط، واکنش عکس، نیاز به $50,1 \text{ kJ/mol}$ انرژی خواهد داشت.

در مسیرهای متابولیکی تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی، تغییرات انرژی رد واکنش‌های آنزیمی مجزا، از نوع جمع‌شونده می‌باشند. برای مثال،



$$\Delta G^0_{A \rightarrow D} = \Delta G^0_{A \rightarrow B} + \Delta G^0_{B \rightarrow C} + \Delta G^0_{C \rightarrow D}$$

بنابراین هر کدام از واکنش‌های آنزیمی مجزای یک توالی ممکن است یک تغییر انرژی مثبت داشته باشند، تا زمانی که جمع کل تغییرات انرژی-آزاد منفی است، این مسیر پیشرفت خواهد نمود. راه دیگر بیان این اصل این است که واکنش‌های آنزیمی تغییرات انرژی-آزاد مثبت ممکن است با واکنش‌های دارای تغییرات انرژی-آزاد منفی همراه شوند. در یک مسیر متابولیکی بعد از گذشتن از واکنش‌های مثبتی، مقدار ΔG^0 مثبت به حدی می‌رسد، در حالی که سایر واکنش‌ها مقدار ΔG^0 منفی داشته باشند که کل مسیر قابل انجام می‌شود. نکته مهمی این است که جمع مقادیر ΔG^0 تمامی واکنش‌ها در یک مسیر می‌بایست منفی باشد تا جایی که مسیری از نظر ترمودینامیکی عملی باشد. همانند تمامی واکنش‌های شیمیایی، واکنش‌های آنزیمی مجزای موجود در یک مسیر متابولیکی یا یک مسیر در مجموع، در صورتی که غلظت واکنشگرها (سوبستراها) از غلظت محصولات تجاوز کند، تسهیل خواهد شد.

ارزش کالریک اجزاء غذایی

ضی اکسیداسیون مرحله به مرحله کامل گلوکز که سوخت متابولیکی اصلی سلول‌ها است، میزان زیادی انرژی در دسترس قرار می‌گیرد. این موضوع در واکنش زیر نشان داده شده است.



وقتی این فرایند تحت شرایط هواری در اکثر سلول‌ها رخ می‌دهد، احتمال دارد تقریباً نیمی از انرژی «قابل دسترسی» به صورت ۳۸ مولکول ATP حفظ شود.^۱ مقادیر کالریک برای اکسیداسیون سایر سوخت‌های متابولیکی در جدول ۲-۱۴ فهرست شده‌اند. کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها (اسیدهای آمینه) یک میزان کالری ۱۶-۱۲ را دارند، در حالی که این میزان برای لیپیدها (یعنی، پالمیتات، یک اسید چرب زنجیر بلند، با یک تری‌آسیل‌گلیسرول) تقریباً سه

^۱ همان‌طور که در صفحه ۸۰۲ نیز آورده شده است، ۲۲ مولکول صمغ است. مترجم

جدول ۲-۱۴ • تغییرات انرژی آزاد و مقادیر کالریک برای متابولیسم کامل سوخت‌های متابولیکی مختلف

ترکیب	وزن ملگولی	ΔG°		ارزش کالریک	
		kcal/mol	kJ/mol	kcal/g	kJ/g
گلوکز	۱۸۰	-۶۸۶	-۲۸۶۴	۳۸۱	۱۵۹
اسید لاکتیک	۹۰	-۳۲۵	-۱۳۶۱	۳۶۲	۱۵۱
اسید آمینو	۲۵۰	-۲۳۹۳	-۹۹۸۷	۳۸۸	۱۶۲
اسید چرب	۸۰۹	-۷۶۱۲	-۳۱۷۷۲	۳۸۸	۱۶۲
گلیسرول	۷۵	-۲۳۳	-۹۷۶	۳۱۲	۱۳۰

بر بر بیشتر می‌باشد. علت کسب انرژی بیشتر از لیپیدها نسبت به کربوهیدرات‌ها یا پروتئین‌ها مربوط به وضعیت اکسیداسیون متوسط اتم‌های کربن موجود در این مواد است. در مقایسه با لیپیدها، اتم‌های کربن موجود در کربوهیدرات‌ها به میزان بیشتری اکسیده (یا کمتری احیاء شده) هستند (شکل ۳-۱۴ را ببینید). لذا طی تجربه متوالی لیپیدها، اکی‌والان‌های حیاء‌کننده بیشتری نسبت به کربوهیدرات‌ها قابل استخراج خواهد بود (یک اکی‌والان حیاء‌کننده به صورت پروتون به اضافه یک الکترون، یعنی $H^+ + e^-$ تعریف می‌شود).

• کمات اساسی از انرژی حاصل از هیدرولیز نیروهای اختصاصی طبقه‌بندی می‌شوند.

در نیرو فسفریل انتهایی ATP پیوندهای پر-انرژی هستند، زیرا انرژی آزاد هیدرولیز یک پیوند فسفاتیدرییدی بسیار بیشتر از انرژی مربوط به یک استر فسفات ساده می‌باشد. پر-انرژی مترادف با پایداری پیوند شیمیایی مورد نظر نیست و اشاره به انرژی مورد نیاز برای شکستن آن ندارد. مفهوم ترکیبات پر-انرژی به معنی آن است که محصولات حاصل از شکستن آنها اشکال پایدارتری نسبت به ترکیب ابتدایی هستند. به عنوان یک قاعده، استرهای فسفات (ترکیبات کم-انرژی) مقادیر ΔG° هیدرولیز 42 kJ/mol را دارند، در حالی که پیوندهای پر-انرژی دارای مقادیر ΔG° منفی $63-21 \text{ kJ/mol}$ هستند. استرهای فسفات، نظیر گلوکز ۶-فسفات و گلیسرول ۳-فسفات، ترکیبات کم-انرژی هستند.

دلایل مختلفی برای این موضوع وجود دارد که چرا برخی ترکیبات یا آرایش‌های پیوندی غنی از انرژی هستند. اول، محصولات هیدرولیز یک پیوند پر-انرژی ممکن است بیش از یک شکل رزونانسی نسبت به ملکول پیش‌ساز داشته باشد. اشکال رزونانسی محتمل‌تر که یک ملکول می‌تواند داشته باشد، آن ملکول را تثبیت خواهد کرد. اشکال رزونانسی فسفات معدنی (P_i) در شکل ۵-۱۴ نشان داده شده‌اند. اشکال رزونانسی کمتری را می‌توان برای ATP یا پیروفسفات (PP_i) نسبت به P_i نوشت.

دوم، بسیاری از آرایش‌های پیوندی پر-انرژی حاوی گروه‌هایی از بارهای الکترواستاتیک



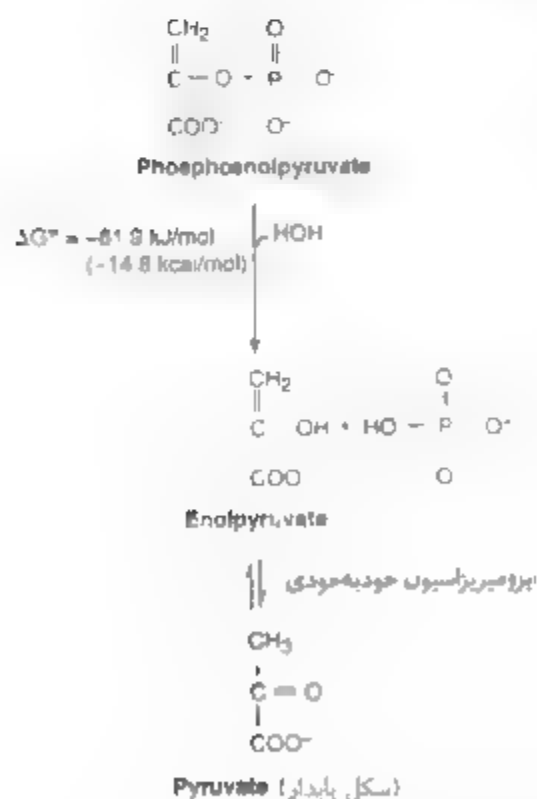
(a) اشکال ریوناسی فسفات



(b) ساختمان پیروفسفات

شکل ۵-۱۴ (a) اشکال وزوناسی فسفات. (b) ساختمان پیروفسفات

... نزدیک یکدیگر می‌باشند. همانند دفع یکدیگر بارها، هیدرولیز بعدی پیوندهای پیوسته را باردار، این دفعه را کمتر کرده و سبب پایداری بیشتر محصولات هیدرولیز می‌شود. سوم، هیدرولیز برخی پیوندهای پر-انرژی منجر به تولید یک ترکیب ناپایدار می‌شود که ممکن است به‌طور خود به خود ایزومریزه شده و ترکیب پایدارتری را به وجود آورد. هیدروکسی فسفونول پیرووات مثالی از این نوع ترکیب است (شکل ۶-۱۴). ΔG° ایزومریزاسیون قوی توجه می‌باشد و محصول نهایی، در این حالت پیرووات، پایداری بسیار بیشتری دارد. در صورتی که محصولات هیدرولیز یک پیوند پر-انرژی یک امید تمکیک نشده باشد، حدی از پیوند و سپس بافرین می‌باشد. ممکن است در ΔG° این هیدرولیز یک پیوند به‌طور کلی، هر خصوصیت پایداری که این محصولات هیدرولیز می‌کند، تمایل به اعطاء یک خصوصیت پر-انرژی به آن ترکیب دارد. خصوصیت پر-انرژی فسفات ۳'، ۵'-حلقوی (cAMP) با این وضعیت مرتبط است که پیوند فسفودی استری آن به دلیل برقراری پل‌های ارتباطی با موقعیت‌های ۳' و ۵' موجود بر روی ریبوز، تحت کشش قرار دارد. خصوصیت پر-انرژی استر تیولی ترکیباتی نظیر استیل کوآ یا سوکسیل کوآ از خصوصیت نسبتاً اسیدی این گروه تیولی حاصل می‌شود. لذا پیوند تیواستری استیل کوآ از نظر انرژی تقریباً معادل یک پیوند فسفوانیدریدی است.



شکل ۶-۱۴ هیدرولیز فسفوانول پیرووات که آزادسازی انرژی آزاد را نشان می‌دهد

عبارات انرژی-آزاد را می‌توان از واکنش‌های آنزیمی جهت‌شده تعیین نمود

عبارت ساده میزان ΔG° هیدرولیز فسفات انتهایی ATP مشکل است، زیرا K_{eq} واکنش به میزان زیادی به سمت راست می‌باشد.



هر چند، ΔG° هیدرولیز ATP به‌طور غیرمستقیم براساس ماهیت جمعی تغییرات انرژی - آزاد مورد بحث در بالا تعیین می‌شود. از اینرو، انرژی آزاد هیدرولیز ATP با افزودن ΔG° یک واکنش مصرف‌کننده ATP نظیر هگزوکیناز به ΔG° واکنشی تعیین می‌شود

که فسفات را از محصول واکنش هگروکیاری، یعنی گلوکز ۶-فسفات (G6P) جدا می‌کند که در اینجا نشان داده شده است



انرژی‌های آزاد هیدرولیز سایر ترکیبات پر-انرژی دیگر، به طریق مشابهی تعیین می‌گردد.

انرژی‌های پیوندی پر-انرژی گروه‌های مختلف را می‌توان از یک ترکیب به ترکیب دیگر انتقال داد

ترکیبات پر-انرژی می‌توانند در حضور انریم مناسب، گروه‌های مختلفی را به طریقی به یک ترکیب گیرنده انتقال دهند که از نظر ترمودینامیکی قابل انجام باشد. ترکیبات واسطه پر-انرژی گنیکولیز، ۳،۱-بیس فسفوگلیسرات و فسفوانول پیرووات، می‌توانند بخش‌های فسفات پر-انرژی خود را به ترتیب طی واکنش‌های فسفوگلیسرات کیناز و پیرووات کیناز به ADP انتقال دهند. مقادیر ΔG° این واکنش‌ها به ترتیب برابر ۱۸.۸- و ۳۱.۳ kJ/mol- است و به همین دلیل انتقال فسفات «پر-انرژی» از نظر ترمودینامیکی ممکن است و نتیجه مسیر ATP می‌باشد. ATP می‌تواند گروه فسفات مناسب خود را انتقال دهد یا کسی که حتمتست برتری نسبتاً مشابه (یعنی، گراتین فسفات موجود در واکنش کراتین کینازی



$$\Delta G^{\circ} = -18.8 \text{ kJ/mol} (-4.5 \text{ kcal/mol})$$



$$\Delta G^{\circ} = -31.3 \text{ kJ/mol} (-7.5 \text{ kcal/mol})$$

(a)



$$\Delta G^{\circ} = +5.3 \text{ kJ/mol} (+1.5 \text{ kcal/mol})$$

(b)

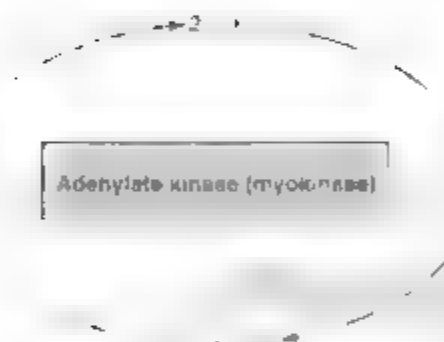


$$\Delta G^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol} (-4.0 \text{ kcal/mol})$$

(c)

شکل ۱۴-۷ مثال‌هایی از واکنش‌هایی که همراه با انتقال فسفات «پر-انرژی» هستند.

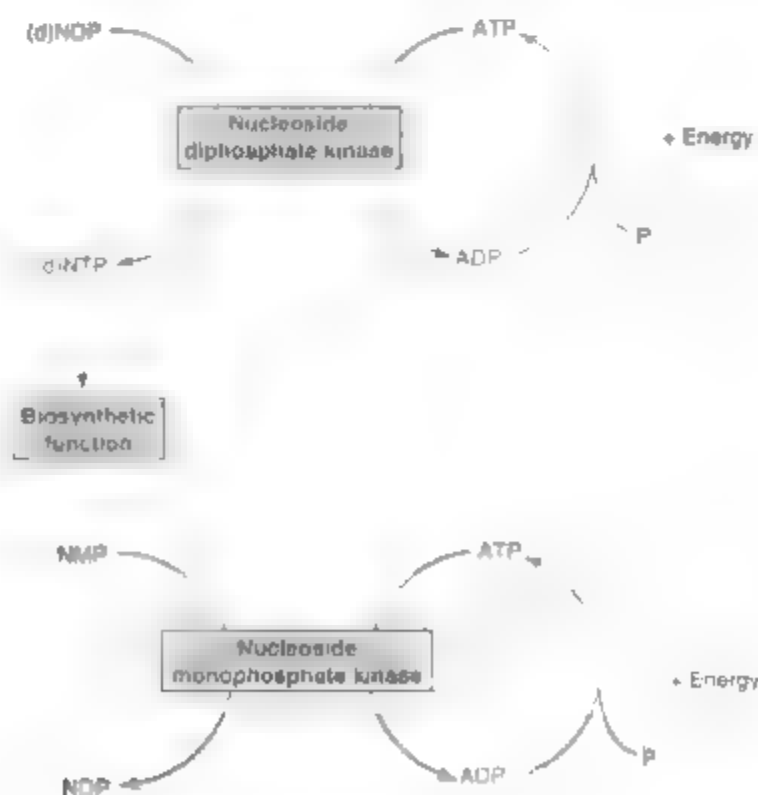
[شکل ۷-۱۴] یا ترکیباتی با میزان انرژی اساساً پایین‌تر نظیر گلوکز ۶- فسفات برسی در واکنش هگروکیناز حاصل گردد (شکل ۷-۱۴). این نوع انتقالات در برقراری ارتباط بین مسیرهای متابولیکی تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی در موجودات زنده مهم می‌باشند. با وجود اینکه نوکلئوتیدهای آدنینی اساساً در تولید یا حفظ انرژی دخالت دارند، نوکلئورید تری فسفات‌های محتملی، شامل ATP، در انتقال انرژی طی مسیرهای بیوسنتتیک نقش دارند. نوکلئوتید گوانینی GTP مع انرژی در گلوکونوزنز و ستر پروتئین است، در حالی که UTP (اوراسیلی) و CTP (سیتیدینی) به ترتیب در ستر گلیکوزن و لیپیدها مصرف می‌شوند (برای ساختمان، ص ۳۶ را ببینید) انرژی موجود در پیوندهای فسفاتی ATP ممکن است توسط نوکلئورید دی فسفات کیناز یا نوکلئورید مونوفسفات کیناز به سایر نوکلئوتیدها انتقال یابد (شکل ۸-۱۴). دو نوکلئوزید دی فسفات طی واکنش‌های نوکلئورید مونوفسفات کینازی مختلف، نظیر واکنش آدنیلات کیناز، به یک نوکلئوزید تری فسفات و یک نوکلئورید مونوفسفات تبدیل می‌شوند (شکل ۹-۱۴). لذا پیوند فسفات - γ در ATP می‌تواند به نوکلئوتیدهای مناسب انتقال یافته و در فرایند‌های بیوسنتتیک مصرف شود.



شکل ۹-۱۴ واکنش آدنیلات کیناز (میو کیناز).

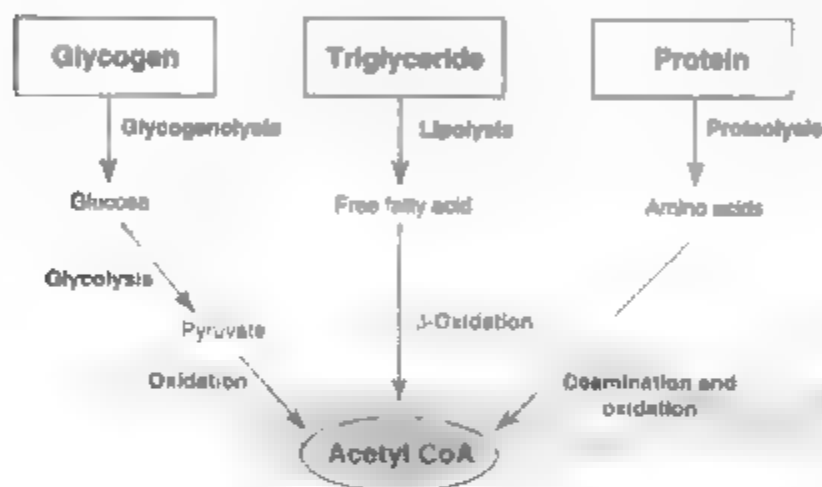
۱۴-۳ • منابع و سرنوشت‌های استیل کوآنزیم آ

استیل کوآنزیم آ (CoA) به عنوان یک حامل انرژی در واکنش‌های بیوشیمیایی عمل می‌کند. این کوآنزیم در واکنش‌های بیوشیمیایی به عنوان یک حامل انرژی عمل می‌کند. این کوآنزیم در واکنش‌های بیوشیمیایی به عنوان یک حامل انرژی عمل می‌کند.

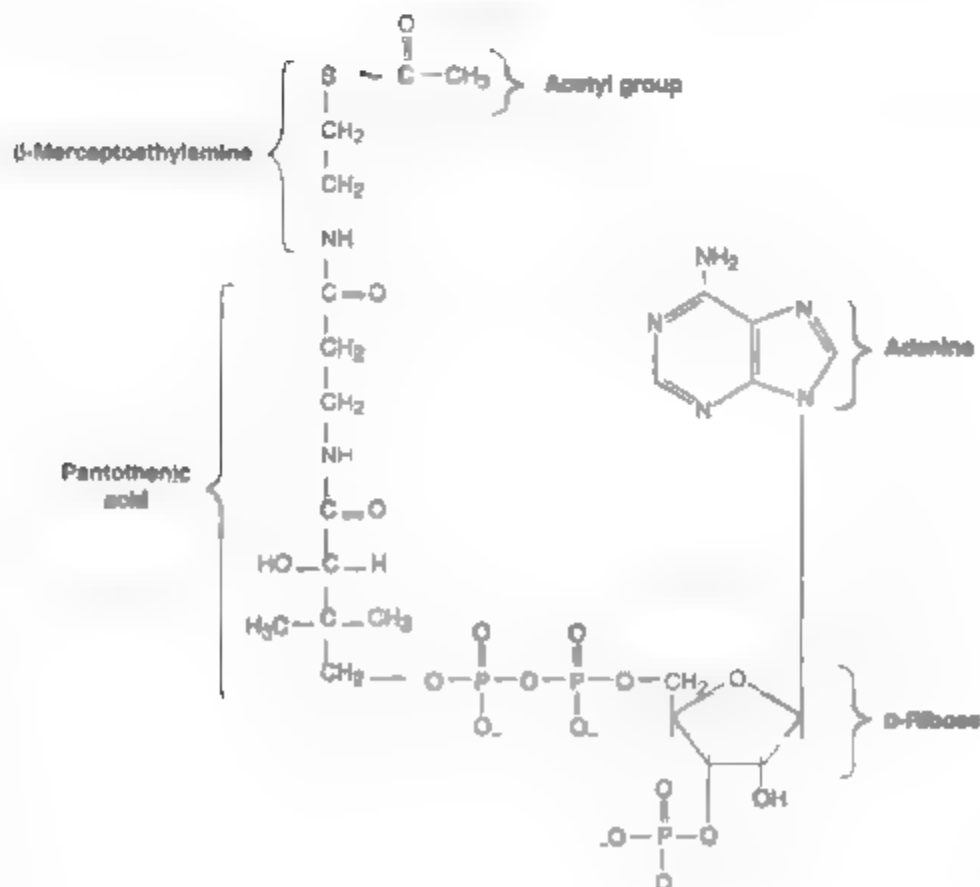


شکل ۸-۱۴ واکنش‌های نوکلئوزید دی فسفات کیناز و نوکلئورید مونوفسفات کیناز. این واکنش‌ها برای پورین یا پیریمیدینی در (d) یک داکسی-ریبونوکلئورید را نشان می‌دهد.

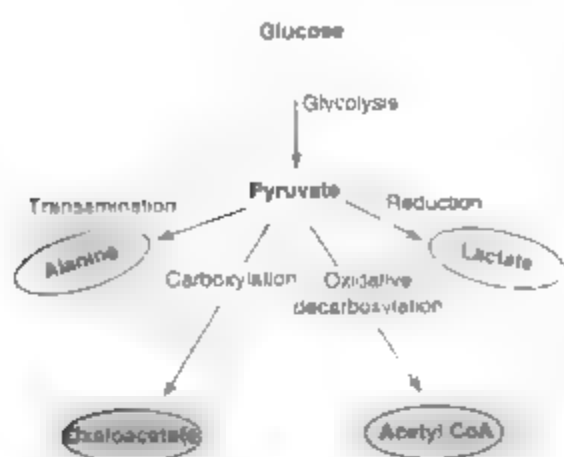
خورده شده یا ذخیره شده توسط گلیکولیز، اکسیداسیون اجسام کتونی (β -استات و β -هیدروکسی بوتیرات)، اکسیداسیون اتانل، و تجزیه اکسیداتیو برخی اسیدهای آمینه می باشند (شکل ۱۰-۱۴). تمامی اینها نهایتاً منجر به تولید واحد دو-کربنه استیل کوآنزیم آ می شوند. کوآنزیم CoA یا CoASH، منشک β مرکاپتو اتانل، و سپس اسید پانتوتنیک و نوکلئید آدنینی به صورت آدنوزین ۳'-فسفات ۵'-دی فسفات می باشد (شکل ۱۱-۱۴). در داخل سلول ها، کوآنزیم آ به صورت تیول احیاء شده (CoASH) وجود دارد که با گروه های آسیل تولید پیوندهای تیواستری پر-انرژی می کند و در واکنش های انتقال گروهی شرکت می کند که در آنها CoA به عنوان گیرنده، سپس دهنده، گروه آسیل عمل می کند.



شکل ۱۰-۱۴ پیش سازهای عمومی مسیر کوآ کربوهیدرات ها، لیپیدها و پروتئین ها، تجزیه شده و تولید استیل کوآ می کنند.



شکل ۱۱-۱۴ ساختمان استیل کوآ. به وجود اسید پانتوتنیک توجه کنید که یک شکل ضروری ویتامین B برای انسان است.



شکل ۱۲-۱۴ سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات. پیرووات تعاضی در متابولیسم است، برحسب نیازهای سلولی، پیرووات می‌تواند به لاکتات، آلانین، اگزوالوآستات، یا استیل کوآ تبدیل شود

مسیرهای متابولیکی مختلفی، برای مثال β -اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجزیه میوه‌ای آمینه شاخه‌دار، تنها با استفاده از مشتقات استیل کوآ انجام می‌شوند. از آنجایی که CoA یک مولکول آبدوست بزرگ است، خود و مشتقات آن، بطور استیل کوآ، آزادانه از عرصه عشاء‌های سلولی انتقال داده نمی‌شوند. این موضوع پیدایش مکانیسم‌های انتقالی - شیمی خاصی را ضروری نموده است که از طریق آنها ترکیبات واسطه یا گروه‌های مختلف در عرصه عشاء‌ها انتقال داده می‌شوند. در فصل ۱۶ به واکنش‌های استیل ترانسفراز اشاره خواهد شد که مربوط به گروه‌های استیل و گروه‌های استیل رنجیر بلند هستند. از آنجایی که پیرید تیوستری موجود در مشتقات استیل کوآ یک پیوند پر انرژی است، این ترکیبات دهنده‌های - های استیل در واکنش‌های استیل ترانسفراز هستند. همانند واکنش استات تیوکیناز، برای سنتز یک مشتق استیل کوآ، نیاز به مصرف دو پیوند پر- انرژی ATP می‌باشد



منابع و سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات

۱- کسکویر سی‌هزاری (ص ۸۰۱). گلوکز - سایر هگرورها به پیرووات تبدیل می‌شوند که محصول انتهایی این مسیر میتوکندری است. پیرووات همچنین در هنگام تجزیه اسیدهای - اس و - آس و سرین تولید می‌شود، برحسب حالت و وضعیت متابولیکی آن، سرنوشت‌های مختلفی دارد. سرنوشت پیرووات و انواع واکنش‌هایی که در آن شرکت می‌کند، در شکل ۱۲-۱۴ نشان داده شده‌اند. دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات در واکنش پیرووات دهیدروژناز در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت. برای بحث پیرامون سایر - های مربوط به پیرووات به صفحه ۱۰۱۱ مراجعه کنید.

پیرووات دهیدروژناز یک کمپلکس چندآنزیمی است

توسط کمپلکس چندآنزیمی پیرووات دهیدروژناز به استیل کوآ تبدیل می‌شود.

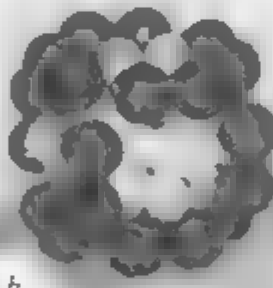
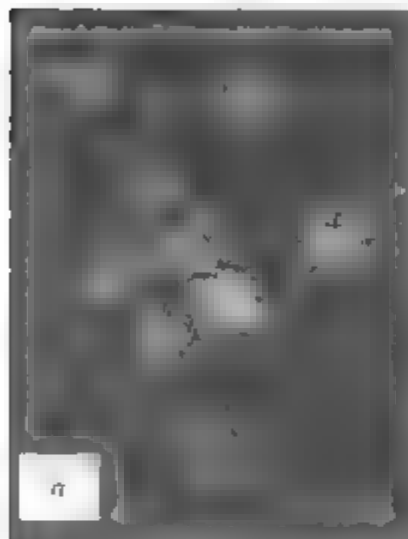


$$\Delta G^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

مکانیسم این واکنش پیچیده‌تر از چیزی است که می‌توان از استوکیومتری کلی واکنش - - به کوداکتور نیامین پیرومستفات (TPP)، لیوآمید، و فلاوین آدین دی‌نوکلئوتید (FAD) به زیرواحد‌های این کمپلکس اتصال دارند. ΔG° واکنش برابر -33.4 kJ/mol می‌باشد و از اینرو در شرایط فیزیولوژیک غیرقابل برگشت می‌باشد. کمپلکس پیرووات دهیدروژناز پستانداران حاوی سه نوع زیرواحد کاتالیتیک همراه با یک کمپلکس چند - بریمی با جرم $5 \times 10^6 \text{ kDa}$ از کلیه، قلب یا کبد می‌باشد. زیرواحد‌های کاتالیتیک - - دخیل‌های مربوطه در حدود ۳-۱۴ مهرب شده‌اند. آرایش زیرواحد‌های کاتالیتیک

جدول ۱۳-۱۴ • کمپلکس پیرووات دهیدروژناز پستانداران

آنزیم	تعداد	گروه پروموتیک	واکنش‌هایی که کاتالیز می‌شوند
پیرووات دهیدروژناز	۲۰ یا ۳۰	TPP	دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات
دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز	۳۰	سومر	سدن گروه سول‌هیدرید
دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز	۶	FAD	پیوند محدود سکن اکسیداسیون و انتقال الکترون‌ها به NAD ⁺



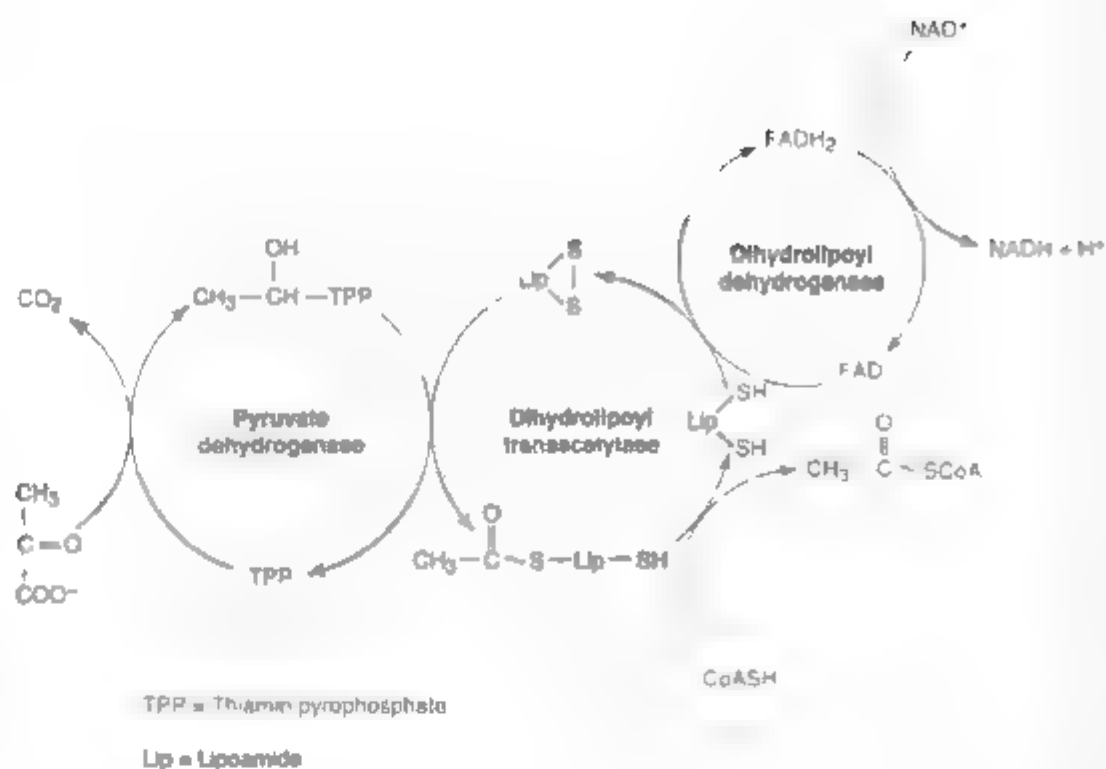
شکل ۱۳-۱۴ کمپلکس پیرووات دهیدروژناز از *E. coli*. (a) میکروگراف الکترونی، (b) مدل منکولی (گروه‌های سفید ۲۴ پروتئین واحد ترانس استیلار گروه‌های سیاه ۱۲ دیمر پیرووات دهیدروژناز و گروه‌های خاکستری ۶ دیمر دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز هستند) این کمپلکس آریمی با فسفوتگستات رنگ‌آمیزی منفی شده است. (× ۲۰۰ ۰۰۰)

پیرووات دهیدروژناز سکن ۱۳-۱۴ در یک کمپلکس چندواحدی است که در میتوکندری می‌شود. این کمپلکس شامل یک واحد دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز و یک واحد پیرووات دهیدروژناز است.

این کمپلکس در سکن ۱۳-۱۴ به صورت یک واحد بزرگ دیده می‌شود. در این کمپلکس، یک واحد پیرووات دهیدروژناز و یک واحد دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز به هم متصل شده‌اند. پیرووات دهیدروژناز به FAD متصل می‌شود و FAD اتصال محکم به هر کدام از واحدهای دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز به هم متصل می‌شود. این کمپلکس در سکن ۱۳-۱۴ به صورت یک واحد بزرگ دیده می‌شود.

پیرووات دهیدروژناز تحت تنظیم شدید قرار دارد

کمپلکس پیرووات دهیدروژناز به دو صورت تنظیم می‌شود. در حالت اول، کمپلکس به صورت یک واحد بزرگ دیده می‌شود و در حالت دوم، کمپلکس به صورت یک واحد کوچک دیده می‌شود. این تغییر در اندازه کمپلکس به دلیل تغییر در اتصال FAD به واحدهای دی‌هیدروکسی‌اسیتات دهیدروژناز است.

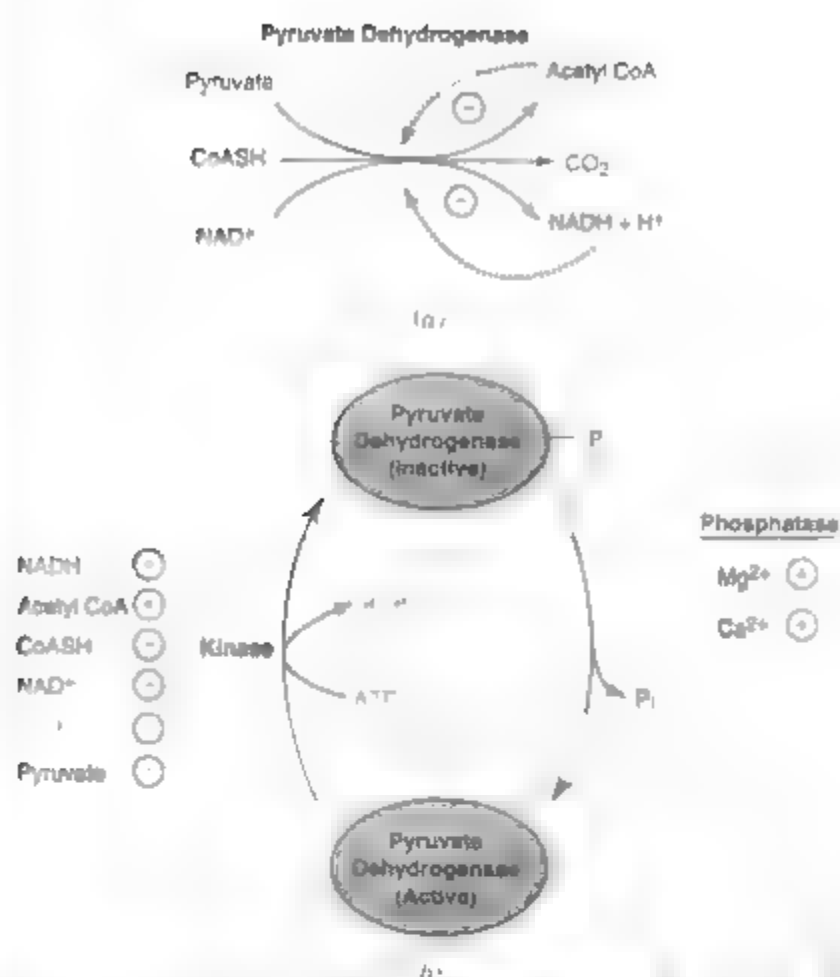


شکل ۱۴-۱۴ مکانیسم کمپلکس چندآزمی پیرووات دهیدروژناز. پیرووات دهیدروژناز دکربو-کسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات و انتقال ابتدایی گروه استیل به لیوآمید را کاتالیز می‌کند. دی‌هیدرو-لیوئیل ترانس استیلاز این گروه استیل را از سوهید به کوآزیم انتقال می‌دهد. دی‌هیدرو-لیوئیل دهیدروژناز لیوآمید احیاء شده را اکسید می‌کند.

این کمپلکس در حالت دفسریل‌ه فعال و در حالت فسفریل‌ه غیرفعال است. غیرفعال‌سازی سبب پروتئین کیناز و سبب Mg^{2+} ATP است. این کمپلکس با Ca^{2+} و Mg^{2+} عمل می‌کند. تنظیم متفاوت پیرووات دهیدروژناز کیناز و فسفاتاز، کلید تنظیم کلی کمپلکس است. محصولات آنزیم سبب تحریک واکنش پروتئین کینازی شده که نتیجه آن غیرفعال‌سازی کمپلکس می‌باشد (شکل ۱۴-۱۵). فعالیت کمپلکس توسط Mg^{2+} و Ca^{2+} تحریک می‌شود که یک فعال‌کننده قوی پروتئین فسفاتاز است. این اثرات Ca^{2+} در هنگام انقباض عضلانی می‌باشد. فسفاتاز را فعال نموده و سبب تحریک اکسید سبون پیرووات و در نتیجه تولید ATP می‌شود. تحریک آنزولین همراه با فعال‌سازی پیرووات دهیدروژناز در بافت چربی و کبد و سبب تولید گلوکز می‌باشد. این تغییرات منجر به فعال‌سازی پیرووات دهیدروژناز در بافت قلب می‌شوند (ارتباط مالینی ۱-۱۴).

استیل - کوآ در مسیرهای مختلف متعددی مصرف می‌شود

سریش‌های استیل کوآ تولیدی در ماتریکس میتوکندری عبارتند از: (۱) اکسیداسیون تمام گروه استیل در چرخه TCA برای تولید انرژی؛ (۲) تبدیل استیل کوآ اضافی به جسام کتون، شامل استوئستات و β -هیدروکسی بوتیرات، در کبد؛ و (۳) انتقال واحدهای استیل به صورت سیترات به سیتوزول و ستر سدی اسیدهای چرب زنجیر بلند (ص ۹۱۵) و سترول‌ها (شکل ۱۴-۱۶).



شکل ۱۵-۱۴ تنظیم کمپلکس چندآنزیمی پیرووات دهیدروژناز. (a) پیرووات دهیدروژناز توسط محصولات خود، یعنی استیل کوآ و NADH، مهار می‌شود. (b) پیرووات دهیدروژناز همچنین با فسفریلاسیون غیرفعال و با فسفریلاسیون فعال می‌گردد. فسفاتاز توسط یون‌های Mg^{2+} و Ca^{2+} فعال می‌شود. کیناز توسط NADH، ATP و استیل کوآ تحریک و توسط NAD^+ ، CoASH و ADP مهار می‌شود.

آن در فیروپلاست‌های کشت‌شده‌ای می‌باشد که از بیماران گرفته شده‌اند. برخی بیماران به مدیریت رژیم غذایی پاسخ می‌دهند که در آن رژیم غذایی با کربوهیدرات پایین تحویز می‌شود. بیماران ممکن است در اثر اسیدوز لاکتیک دچار شوک شوند، زیرا کاهش تحویل O_2 سبب مهار پیرووات دهیدروژناز و افزایش متابولیسم بی‌هواری می‌شود. برخی بیماران با دی‌کرواستات درمان شده‌اند که یک مهارکننده زیرواحد پیرووات کینازی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز است. لذا مهار کامل این کیناز که مهارکننده آنزیم است، همراه با فعال‌سازی آنزیم خواهد بود.

انواع مختلفی از اختلالات متابولیسم پیرووات در کودکان مورد شناسایی قرار گرفته است. برخی از این ناهنجاری‌ها ناشی از نقص در زیرواحدهای کاتالیتیک یا تنظیمی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز هستند. کودکان مبتلا به کمبود پیرووات دهیدروژناز معمولاً افزایش مقدار سرمی لاکتات، پیرووات و آلانین را نشان می‌دهند که منجر به اسیدوز لاکتیک مرم می‌گردد. مبتلایان اغلب نقص‌های عصبی شدید را نشان می‌دهند که عموماً منجر به مرگ می‌شوند. تشخیص کمبود پیرووات دهیدروژناز معمولاً براساس آزمایش این کمپلکس آنزیمی و یا زیرواحدهای آنزیمی

۱۴-۴ • چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک

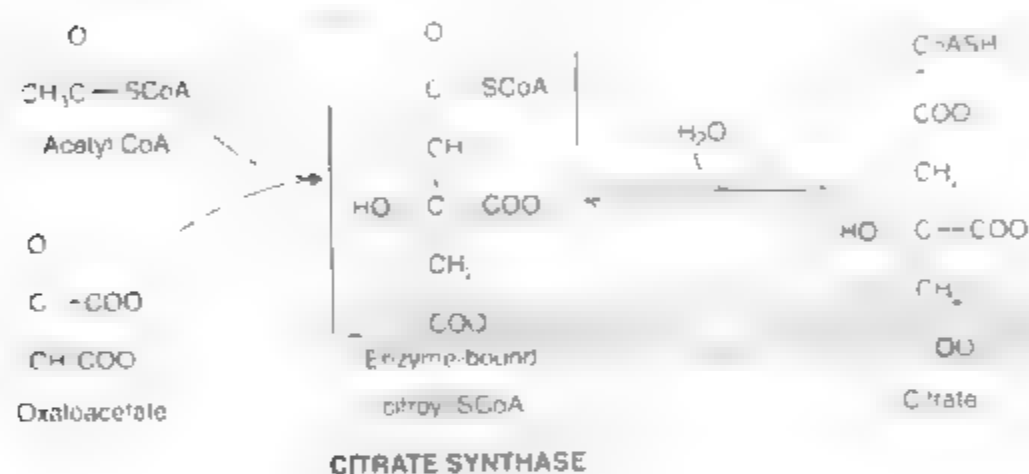
استیل کوآ حاصل از مسیرهای کاتابولیکی تولیدکننده انرژی اکثر سول‌ها، در چرخه‌ای به نام چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) به‌طور کامل به CO_2 اکسیده می‌شود. این چرخه با نام‌های چرخه اسید سیتریک و چرخه کربس، به افتخار پیر هاس کربس^۱ که ویژگی‌های

1 Sir Hans Krebs

میران تولید ATP در هنگام اکسیداسیون این کوآنزیم‌ها سینید). لذا در هنگام اکسیداسیون یک ملکول استات توسط TCA تولید ۱۰ ملکول ATP یا معادل آن (GTP) می‌شود.

واکنش‌های چرخه اسید سیتریک

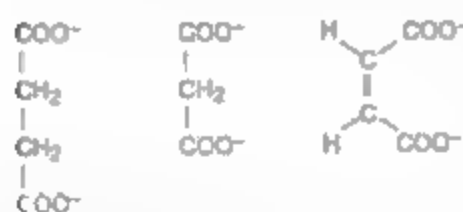
واکنش‌های محرای چرخه TCA در شکل ۱۸-۱۴ نشان داده شده‌اند. مرحله ابتدایی چرخه توسط سترات ستاز در ماتریکس میتوکندری کاتالیز می‌شود. این واکنش شدیداً انرژی‌زا، گروه‌های استیل را متعهد به تولید سترات و اکسیداسیون کامل در چرخه می‌کند. همان‌طور که در زیر نشان داده شده است، سترات ستر ستر بخش استیل را با کربن α -کتو اسید دی‌کربوکسیلیک اگزالواسات ترکیب می‌کند. ترکیب واسط سیتروئیل-کوآ متصل به جایگاه کاتالیتیک سترات ستاز باقی می‌ماند.



تعداد این واکنش به میزان زیادی به سمت تولید سترات، با ΔG^0 نزدیک به -38 kJ/mol می‌باشد. توجه داشته باشید که غنط میتوکندریایی اگزالواسات بسیار پایین (کمتر از $1 \mu\text{M}$) می‌باشد؛ هر چند، ΔG^0 منفی بزرگ واکنش را به سمت جلو می‌کشانند. غنط اگزالواسات که کمتر از K_m واکنش است، همچنین ممکن است یک عامل مهم در کنترل این واکنش باشد.

سترات طی یک واکنش برگشت‌پذیر توسط اکونیتاز به ایزوسترات تبدیل می‌شود که در آن گروه هیدروکسیل سترات با یک اتم H موجود بر روی کربن مجاور جابه‌جا می‌گردد. تبدیل سترات به ایزوسترات بر روی اکونیتاز و بدون از دست‌زدی ترکیب واسط می‌باشد. اکونیتات انجام می‌شود اکونیتاز حاوی یک دسته آهن-گوگرد غیرهمی است که در مکانیسم کاتالیتیک نقش دارد. تعداد کلی واکنش به سمت تولید سترات می‌باشد.

فلورواسات یک مهارکننده قوی چرخه است، ولی به نظر نمی‌رسد که به‌طور مستقیم هیچ‌کدام از آنزیم‌های چرخه را مهار کند. فلورواسات به فلوروسوکسینات تبدیل می‌شود که یک مهارکننده قوی سترات ستاز می‌باشد. فلورواسات با دوز کم کشنده است و به



Succinate Malonate Malate

شکل ۱۹-۱۴ ساختمان‌های مربوط به سوکسینات، یکی از ترکیبات واسطه TCA، مالونات، مهارکننده سوکسینات دهیدروژناز و این چرخه و مالئات، ترکیبی که در چرخه نقش ندارد.

الکترون‌ها و پروتون‌ها از سوکسینات و از طریق FAD برای اتصال کووالان و مراکز آهن-... این غیرهمی متحمل اکسیداسیون احیاء می‌شود، انتقال داده می‌شوند. سپس الکترون‌ها به کوآنزیم Q منتقل می‌گردند که همان‌طور که در قسمت ۶-۱۴ مورد بحث می‌شود، الکترون‌ها را وارد زنجیر انتقال الکترون می‌کند. سوکسینات دهیدروژناز توسط مالونات و اگر لوکسات مهار می‌شود و توسط ATP، Pi و سوکسینات فعال می‌شود. مالونات در رقابت با سوکسینات سبب مهار سوکسینات دهیدروژناز می‌شود، زیرا شباهت ساختمانی نزدیکی بین مالونات و سوکسینات وجود دارد (شکل ۱۹-۱۴). سپس فومارات توسط فوماراز به L-مالات هیدراته می‌شود. فوماراز یک همو-تترامر (۲۰۰ kDa) است و ویژگی‌هایی برای شکل تراش سوکسینات دارد. (شکل ۱۹-۱۴). تحت شرایط فیرپولوزیک، واکنش به راحتی قابل برگشت می‌باشد. ارتباط بالینی ۲-۱۴ یک کمبود ژنتیکی فوماراز را شرح می‌دهد.

واکنش بهایی چرخه توسط مالات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود که در آن اکسی‌والان‌های حبه‌کسده به NAD^+ انتقال یافته و تولید $\text{NADH} + \text{H}^+$ می‌شود. تعادل واکنش بیشتر به سمت تولید L-مالات با ΔG° برابر $+29 \text{ kJ/mol}$ می‌باشد. این واکنش انرژی‌گیر با تعادل سبترت مستاز و سایر واکنش‌هایی که اگر لوکسات را برداشت می‌کند، به سمت راست کشیده می‌شود. NADH توسط سبترت به NAD^+ باز می‌گردد. چرخه TCA سریعاً به NAD^+ اکسیده می‌شود، لذا جهت رو به جلوی واکنش مالات به سمت راست را مساعدت می‌کند.



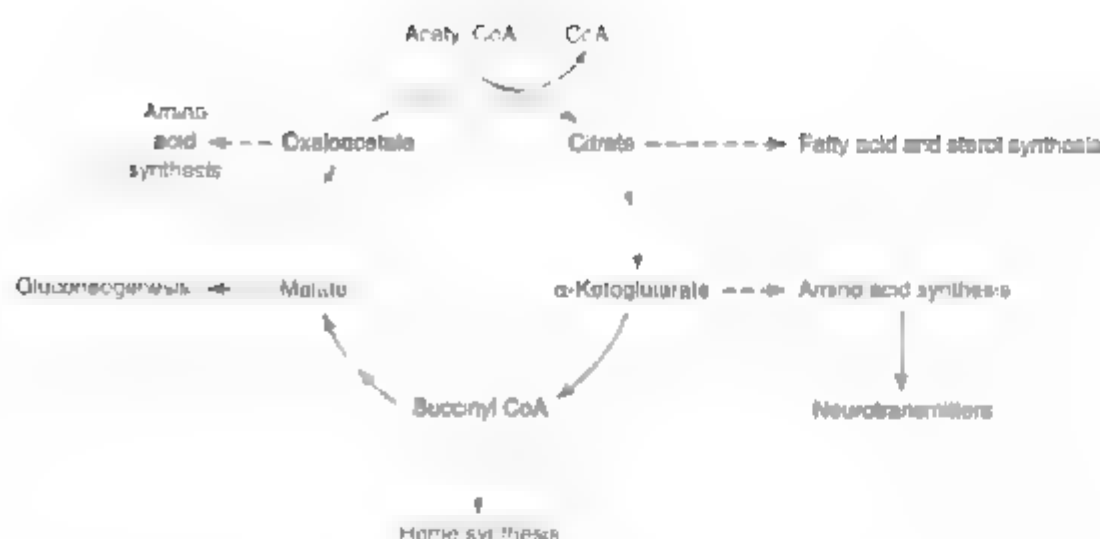
کمبود فوماراز

کمبود آنزیم‌های چرخه TCA نادر است که اهمیت این مسیر را برای ادامه زندگی نشان می‌دهد. هر چند، چندین مورد کمبود شدید فوماراز در میتو-کندری و مینورول یافت‌ها (برای مثال، نفوسیت‌های خون) گزارش شده است. این بیماری با احتلال عصبی شدید، آنفالوپاتی و دیستونی (بوع اختلال حرکتی) مشخص می‌شود که بلافاصله بعد از تولد نمایان می‌گردند. اذکار حاوی مقادیر غیرطبیعی بالای سوکسینات، α -کتوگلوکوتارات، سیترات و مالات است. اپوریم‌های میتوکندریایی و میتوزولی اریک زن مشتق می‌شوند. در بیماران مبتلا، هر دو والد نصف مقادیر طبیعی فعالیت آنزیمی را داشتند ولی از نظر بالینی طبیعی بودند که انتظار همین حالت از یک ناهنجاری اتوزومال مغلوب نیز می‌رود. اولین جهشی که در این زن مورد شناسایی قرار گرفت، حاوی گلوتامین به جای ریشه گلوئامات ۳۱۹ بود.

سندس گروه استیل موجود در اسس کوآ به CO_2 و H_2O همراه با حفظ انرژی است.

چرخه TCA (شکل ۱۸-۱۴ را ببینید) مسیر اکسیداتیو انتهایی برای اکثر سوخت‌های متابولیکی است. بخش‌های دو کربنه از استیل کوآ به‌طور کامل به CO_2 و H_2O اکسیده شده و چهار مرحله اکسیداتیو منجر به تولید $\text{NADH} + \text{H}^+$ و FADH_2 می‌شوند که در ادامه برای تولید ATP به مصرف می‌رسند. اکسیداسیون هر $\text{NADH} + \text{H}^+$ به طریق ففریلاسیون کسیداتیو منجر به تولید ۲.۵ ATP می‌شود، در حالی که FADH_2 تولیدی در واکنش سوکسینات دهیدروژناز تولید ۱.۵ ATP می‌کند. در واکنش سوکسینیل-کوآ مستاز تولید یک پیوند پر-انرژی به صورت GTP می‌شود. لذا میزان خالص تولید ATP یا معادل آن (یعنی GTP) برای اکسیداسیون کامل یک گروه استیل در چرخه TCA برابر ۱۰ می‌باشد.

چرخه اسید نری کربوکسیلیک منبع ترکیبات واسطه سوکسینیک است. بحث فلی پیرامون چرخه TCA بر روی نقش آن در تجزیه اکسیداتیو گروه‌های استیل به

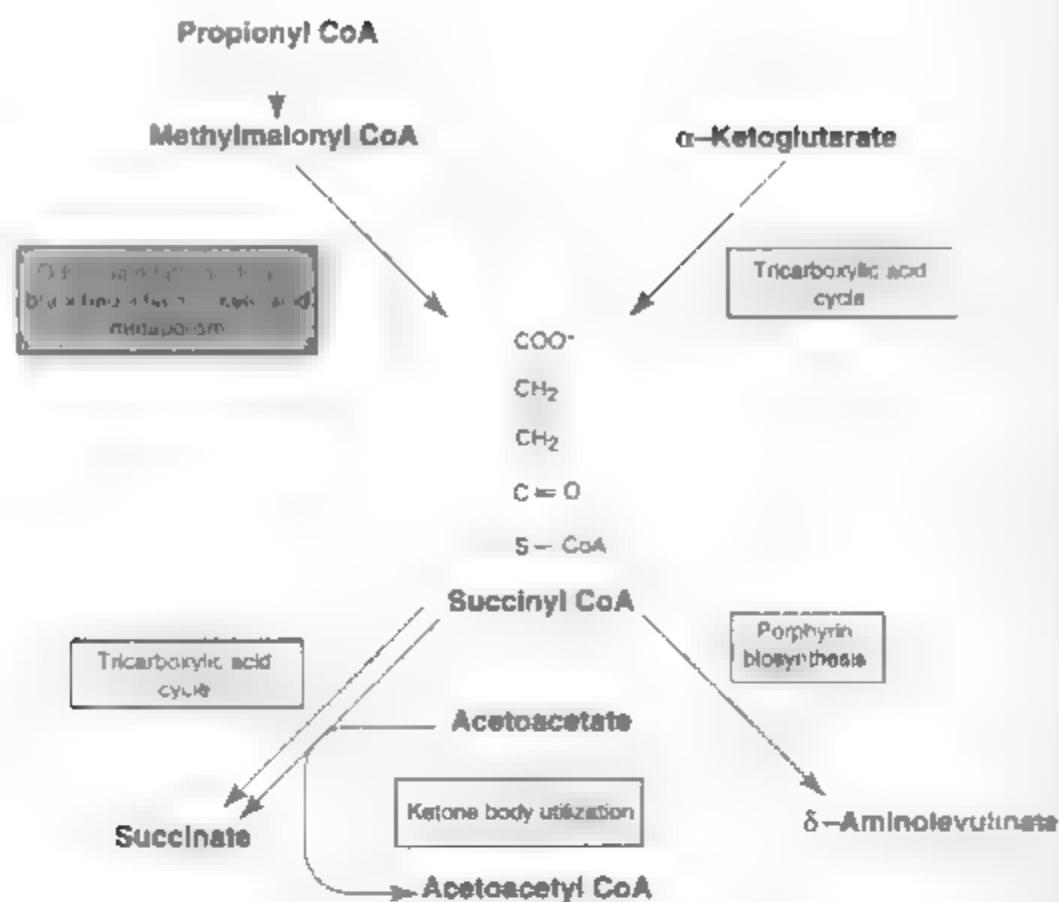


شکل ۲۰-۱۴ چرخه TCA منبع پیش‌سازهایی برای اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و گلوکز است.

CO_2 و H_2O ، تولید کوآنزیم‌های احیاء شده، و سنتز ATP متمرکز بود. در کل، چرخه TCA مسیر مشترک نهایی برای تجزیه مواد غذایی است؛ هر چند همان‌طور که در شکل ۲۰-۱۴ خلاصه شده است، ترکیبات چهار، پنج و شش کربنه‌ای که طی واکنش‌های چرخه TCA تولید می‌شوند، ترکیبات مهمی در فرایندهای بیوسنتتیک هستند. سوکسیلیل کوآ، مالات کربنات و α-کتوگلوئارات به سبب هم‌کری با سازهایی برای بیوسنتز ترکیبات مهم می‌باشند.

ترانس‌آمیناسیون سبب تبدیل α-کتوگلوئارات به گلوتامات می‌شود که می‌تواند میتوکندری‌ها را ترک نموده و به چندین اسید آمینه دیگر تبدیل شود. در بافت عصبی، α-کتوگلوئارات به نوروترانسمیترها، شامل گلوتامات و اسید γ-آمینو بوتیریک (GABA) تبدیل می‌شود. گلوتامات همچنین توسط آنزیم میتوکندریایی گلوتامات دهیدروژاز در حضور NADH یا NADPH و آمونیاک، از α-کتوگلوئارات تولید می‌شود. این گروه آمینویی که در داخل گلوتامات قرار داده می‌شود، بعداً می‌تواند توسط آمینوترانسفرازهای مختلف انتقال یافته تا تولید اسیدهای آمینه متعدد گردد. این آمینوها و ارتباط بین قراردادن یا آزادسازی آمونیاک به داخل یا از α-کتو اسیدها در فصل ۱۹ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

سوکسیلیل کوآ یک نقطه شاخه متابولیکی (شکل ۲۱-۱۴) می‌باشد و ممکن است از α-کتوگلوئارات موجود در چرخه TCA یا از متیل‌مالونیل کوآ در مراحل نهایی تحلیلی اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد یا از اسیدهای آمینه شاخه‌دار والین و ایزولوسین تولید گردد. سوکسیلیل کوآ همچنین ممکن است به سوکسینات تبدیل شده و یا با گلیسین ترکیب و تولید δ-آمینووالریات کند که اولین واکنش در بیوسنتز پورفیرین‌ها است (ص ۱۰۵۹). اگر الواسات به آسپارتات ترانس‌آمین می‌شود که پیش‌ساز اسپارازین و همچنین پیریمیدین‌های، سیتوزین، اوراسیل و تیمین است. اگر الواسات به فسفوانول پیرووات (PEP) تبدیل می‌گردد که یک ترکیب واسطه کلیدی در گلوکونوز می‌باشد (ص ۸۳۹). اگر الواسات



سکس ۲۱-۱۴ منابع و سرنوشت‌های سوکسیل کوآ



حرفه‌ای از غشاء داخلی میتوکندری عبور کند، ولی به مالات تبدیل می‌شود که بر روی یک حامل اختصاصی به خارج میتوکندری حمل شده و به اگزولوستات اکسیده می‌گردد که بعداً حاد تولید PEP می‌کند (ص ۷۸۶).

سیترات از میتوکندری به داخل سیتوزول منتقل می‌گردد. سیترات لایز آن را به اگزولوستات و سیترون تبدیل می‌کند که پیش‌ساز برای سنتز اسیدهای چرب زنجیر بلند و استرول‌ها است. اگزولوستات سریعاً به مالات احیاء می‌شود که خود توسط آنزیم مالیک به پیرووات و NADPH تبدیل می‌شود؛ این NADPH منبعی از اکی‌والان‌های احیاءکننده برای فرایندهای میتوکندری می‌باشد. به علاوه، سیترات یک افکتور تنظیمی برای سایر مسیرهای متابولیکی است (ص ۹۲۱).

واکنش‌های آمپلورژیک ترکیبات واسطه چرخه

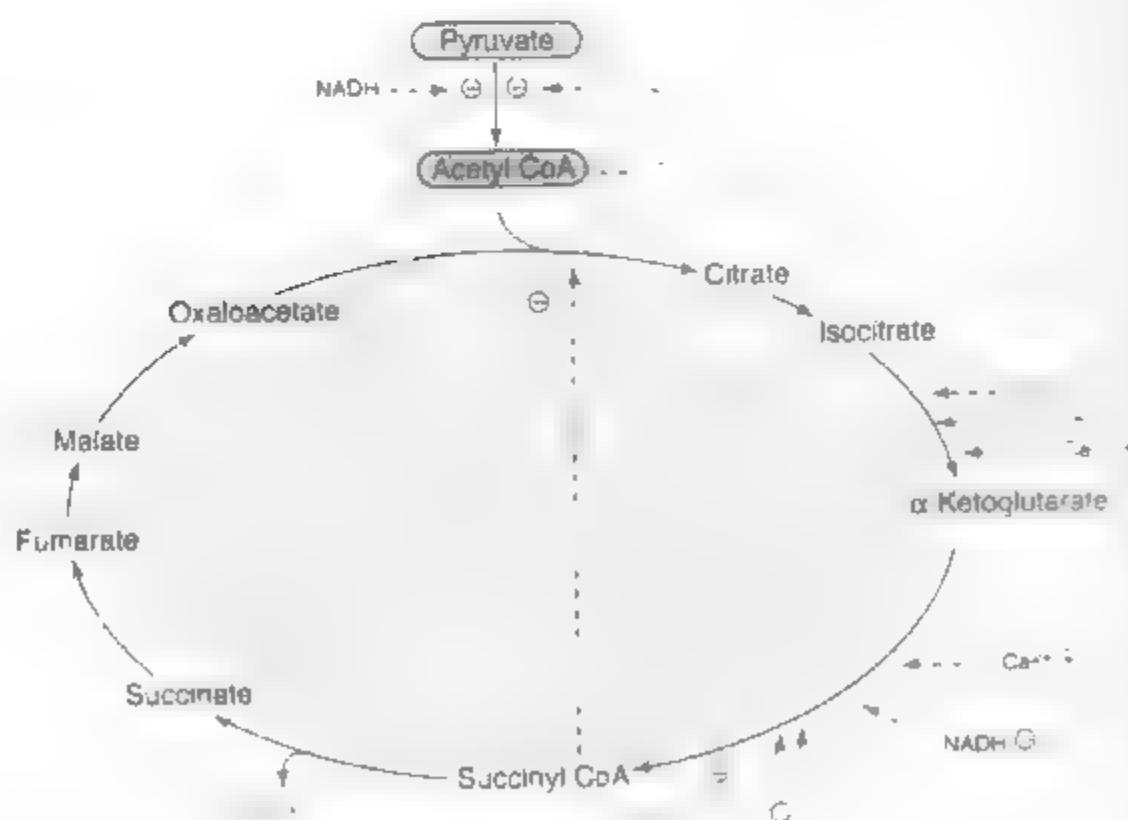
«اسید کربوکسیلیک را پر می‌کند»

چرخه TCA در نقش کاتابولیکی خود، استیل کوآ را به دو مولکول CO_2 اکسیده می‌کند. اگزولوستات به عنوان گیرنده گروه استات، در پایان هر دور چرخه دوباره تولید می‌شود. هرچند، در تمامی بافت‌ها مسیرهای متابولیکی وجود دارند که ترکیبات واسطه چرخه را برای مسیرهای بیوسنتتیک برداشت می‌کنند. لذا برای حفظ یک چرخه فعال، نیاز به یک

فعییت چرخه هستند. دوم، از انجایی که دهیدروژنازهای چرخه وابسته به منبع مداومی از NAD^+ و FAD می‌باشند، فعالیت آنها شدیداً تحت کنترل زنجیر تنفس سلولی قرار دارد نه $NADH$ و $FADH_2$ را اکسیده می‌کند. همان‌طور که در قسمت ۷-۱۴ مورد بحث می‌شود، فعالیت زنجیر تنفس اجباراً با تولید ATP در واکنش‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو مرتبط می‌شود، فرایند تنظیمی که کنترل تنفسی نامیده می‌شود. در سطح فعالیت ATP وابسته به سرعت سیر ATP و برعکس سرعت تبدیل می‌باشد. به خود شدیداً تحت تأثیر دسترسی به ADP ، فسفات و O_2 قرار دارد. بدین ترتیب، یک عنصر مهارتی یا هر شرایط متابولیکی که منبع O_2 ، منبع پیوسته ADP یا منابع اکسی‌والان‌های حبه‌کننده (برای مثال، سوسترا برای چرخه) را محتمل کند، منجر به کاهش فعالیت چرخه TCA می‌شود. به‌طور کلی، این مکانیسم‌های کنترلی چرخه TCA یک کنترل کلی را برای چرخه فراهم می‌سازد.

هموز می‌رود انواعی از تعاملات به‌واسطه-افکتور، بین ترکیبات یا نوکلئوتیدهای مختمف و آفریم‌های مجرای چرخه سبب کنترل ظریف چرخه می‌شوند. برخی از این افکتورها در شکل ۲۴-۱۴ نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید که ارتباط فیزیولوژیکی این تعاملات مشخص نشده است.

نشان‌دهنده است که خالص شده توسط ATP ، $NADH$ ، سونسیس‌کو و مشتقات سبب مهار می‌شوند. هرچند، این اثرات به‌وسیله فرایند یک مکان‌داده شده‌اند.



شکل ۲۴-۱۴ مثال‌هایی از تعاملات تنظیمی در چرخه TCA

محتمل ترین راه برای تنظیم واکنش سیتрат مستاز، دسترسی به سویترهای استیل کوآ و گریل است می باشد. همان صورت که شرح شد، عصب های استیل گریل در داخل میتوکندری ها وجود دارد (کمتر از K_m سیترات مستاز برای اگرلواستات می باشد). پروتست دهنده پروتست NAD^+ است و عصب پروتست تنظیم کننده چرخه TCA در نظر گرفته می شود، توسط یون های Ca^{2+} ، ADP و AMP تحریک و توسط ATP و NADH مهار می شود. لذا تحت شرایط پر-انرژی (یعنی نسبت های بالای $ATP \rightarrow ADP + P_i$ و $NADH \rightarrow NAD^+$)، فعالیت این دهیدروژناز مهار می شود. برعکس، در هنگام دوره های کم انرژی، فعالیت این آنزیم و در نتیجه TCA تحریک می گردد. لذا کنترل تنفسی توسط زنجیر انتقال الکترون که با سنتز ATP حثت می شود، با اثر بر روی مقادیر ADP و NAD^+ ، چرخه TCA را در مرحله ایزوسیترات دهیدروژناز متصل به NAD^+ تنظیم می کند.

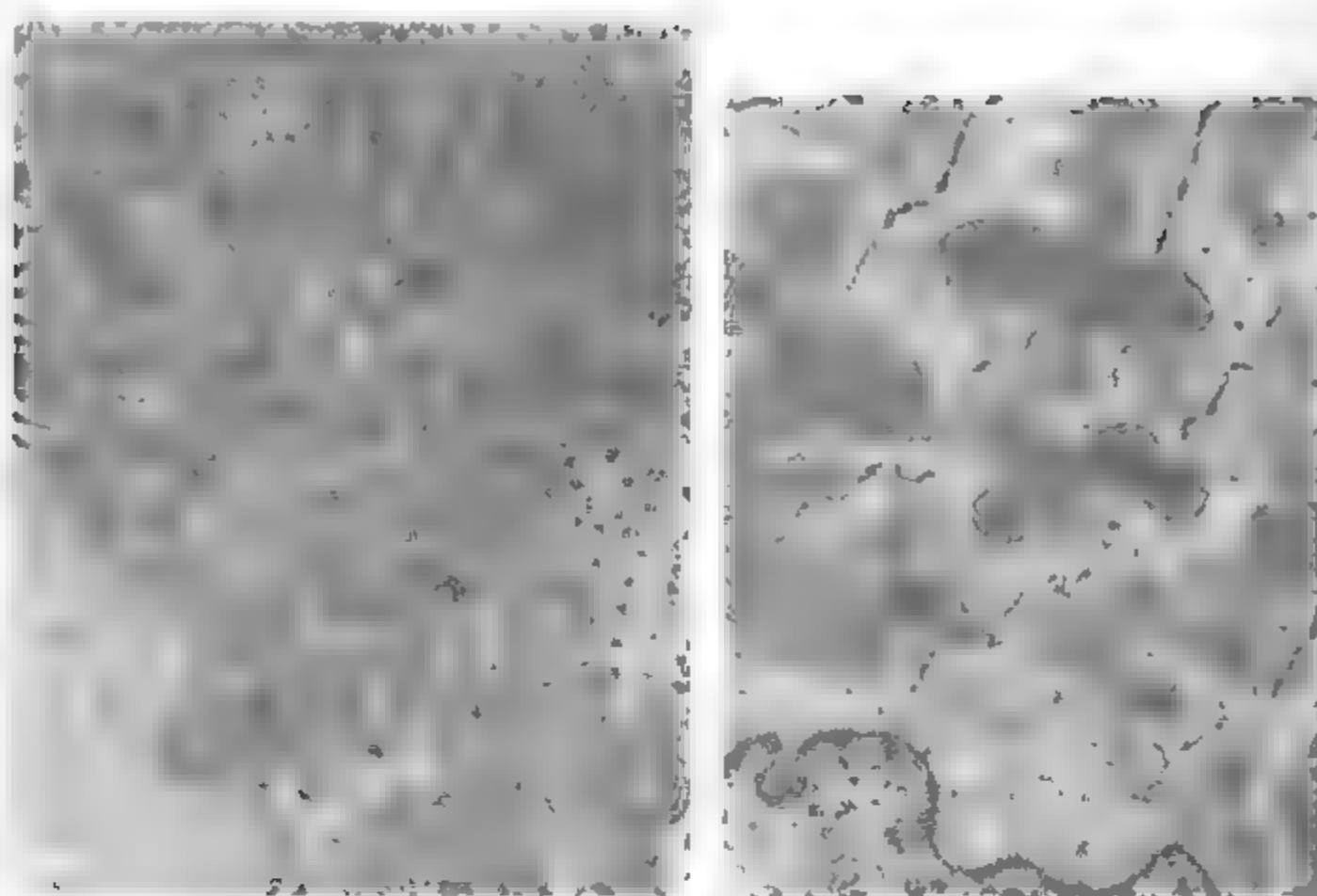
کمپلکس α -کتوگوتارات دهیدروژناز توسط ATP و GTP، NADH و سوکسینیل کوآ مهار می شود. در حالی که Ca^{2+} این کمپلکس را در برخی بافت ها فعال می کند. برخلاف کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، کمپلکس α -کتوگوتارات دهیدروژناز به طریق فسفریلاسیون به واسطه پروتئین کیناز تنظیم نمی شود.

تحریک پروتست دهیدروژناز و α -کتوگوتارات دهیدروژناز توسط Ca^{2+} در عصب های صورت می گیرد که تقاضای عضلانی را آغاز نموده و فسفریلاز را در هنگام کمپلکس فعال می کند. Ca^{2+} است می شود و محدودکننده و فعال سازی در بافت عضلانی بعد از تحریک عصبی، یکپارچه شوند.

۵. ۱۴ • ساختمان و بخش بندی توسط غشاء های میتوکندریایی

میتوکندری ها به کربوهیدرات ها و اسیدهای چرب در داخل میتوکندری ها انجام می شود. به محض ورود انرژی آزاد شده در هنگام اکسیداسیون NADH و $FADH_2$ به انرژی شیمیایی می شود. فسفریلاسیون اکسیداتیو می باشد و فسفریلاسیون استیل دهیدروژناز، موثرانه سلول گفته می شود. نقش یک بافت در فعالیت های متابولیکی هواری و نیاز آن به انرژی، در تعداد و فعالیت میتوکندری های آن منعکس می باشد (شکل ۲۵-۱۴). عصب قلب شدیداً هواری است و بیار به یک منبع پایدار ATP دارد. حدود نیمی از حجم میتوئلاسمی سلول های قلب را میتوکندری ها تشکیل می دهند که حاوی تورفتگی های متعددی در غشاء داخلی، به نام کریستا، و در نتیجه غلظت بالای کمپلکس های آنزیمی زنجیر انتقال الکترون هستند. کبد نیز شدیداً هواری است و هر سلول کبدی پستانداران ۲۰۰۰-۸۰۰ میتوکندری دارد. برعکس، گدول های قرمز فاقد میتوکندری هستند و انرژی را تنها از طریق گلیکولیز بدست می آورند.

بر حسب نوع سلول، میتوکندری ها اشکال مختلفی دارند. در شکل ۲۵-۱۴، میتوکندری های



شکل ۱۹-۴۰. (a) تصویر میکروگراف الکترونی از میتوکندری که در آن ساختارهای داخلی و (b) تصویر میکروگراف الکترونی از میتوکندری که در آن ساختارهای داخلی و یک مقیاس ۰.۵ میکرومتر (۰.۵ میکرومتر) مشخص شده است.

در حالتی که انواع موجود در عضله قلب به صورت دوکی یا ... می باشد و کریستای به مراتب بیشتری نسبت به میتوکندری های کبدی دارند.

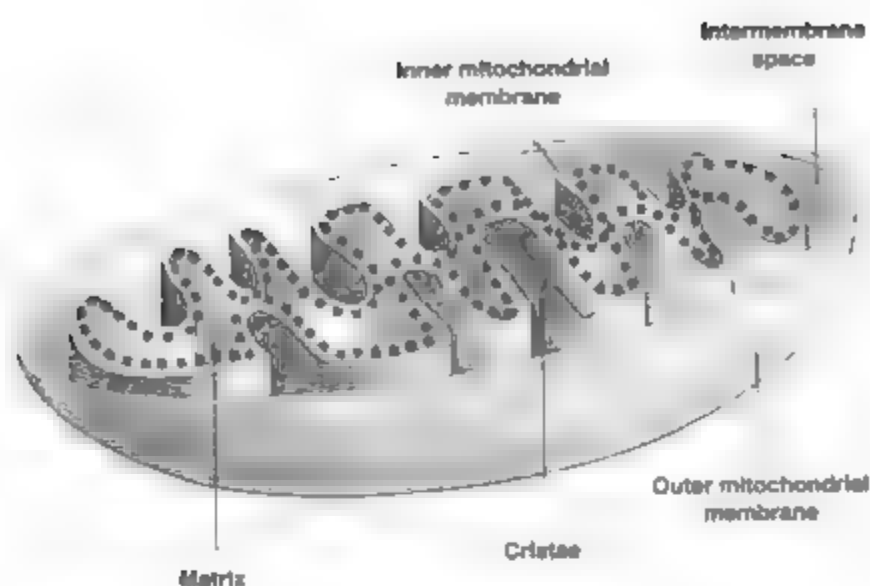
غشاءهای داخلی و خارجی میتوکندری ترکیب و فعالیت های

معاوبی دارند

میتوکندری ها حاوی یک غشاء خارجی و یک غشاء داخلی پیچیده تر هستند (شکل ۱۹-۲۶)؛ فضای بین غشاءها را فضای بین غشایی گویند. آنزیم هایی که در انتقال انرژی پیوند - فسفیل ATP نقش دارند، مثلاً ادیلات کیناز، کراتین کیناز، ... در فضای ... در فضای بین غشایی یافت می شوند (جدول ۱۹-۴). غشاء خارجی حاوی تقریباً ۳۰٪ لیپید و ۷۰-۶۰٪ پروتئین، با تعداد نسبتاً کمی پروتئین آرمی با انتقالی، است. غشاء غنی از پروتئین داخل غشایی به نام پورین^۱ (یا کانال آنیونی وابسته به ولتاژ^۲، VDAC) متشکل از صفحات β است که کانالی را برای عبور ذرات تا ۱۰ kDa از میزان غشاء به وجود می آورند. موآمین اکسیداز و کیسوزین هیدروکسیلاز که در بافت های عصبی - ری برداشت نوروترانسمیترها مهم هستند، در سطح خارجی غشاء خارجی قرار دارند.

1 Porin

2 Voltage-dependent anion channel



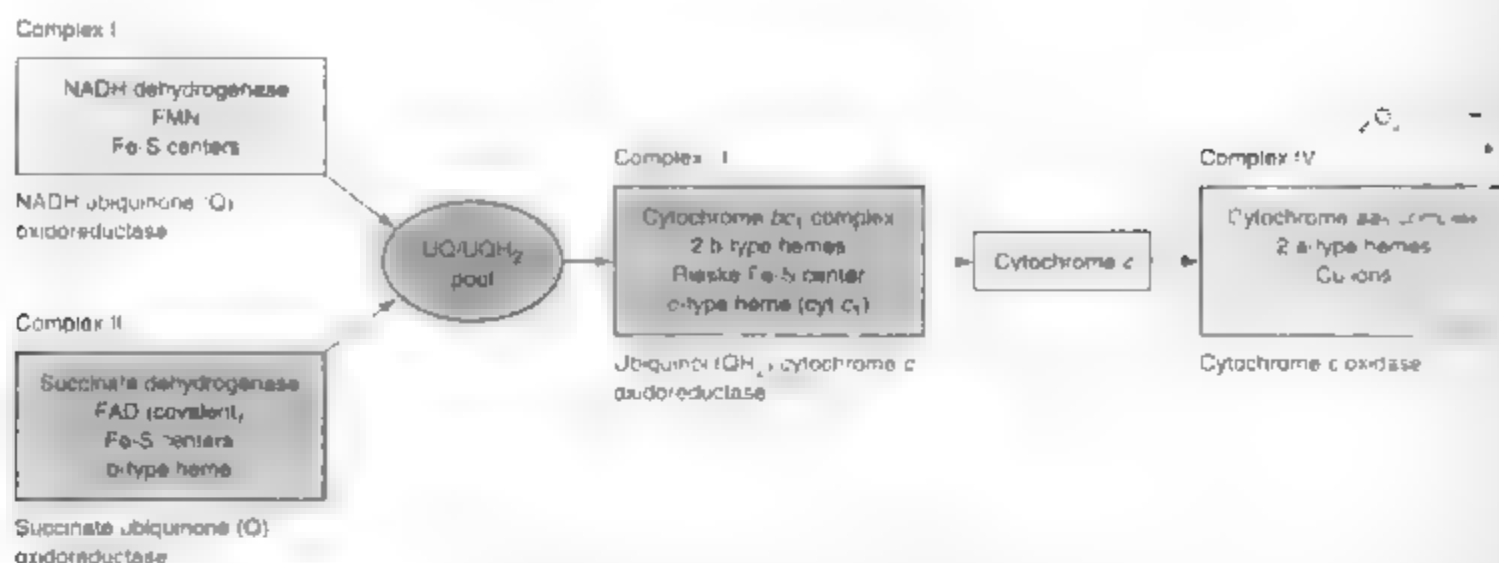
شکل ۲۶-۱۴ دیگرام بخش‌های تحت‌میتوکندریایی. گروه‌های نوئر اشاره به موقعیت قسمت F_1 کمپلکس ATP سستار بر روی غشاء داخلی میتوکندری دارند.

جدول ۴-۱۴ آنزیم‌های موجود در زیربخش‌های میتوکندریایی

Outer Membrane	Intermembrane Space	Inner Membrane	Matrix
Monoamine oxidase	Adenylate kinase	Succinate dehydrogenase	Pyruvate dehydrogenase complex
Kynurenine hydroxylase	Nucleoside diphosphate kinase	F_1F_0 ATP synthase	Citrate synthase
Nucleoside diphosphate kinase	Creatine kinase	NADH dehydrogenase	Isocitrate dehydrogenase
Phospholipase A		β Hydroxybutyrate dehydrogenase	α Ketoglutarate dehydrogenase complex
Fatty acyl CoA synthetases		Cytochromes b , c_1 , c , a_1 , a_3	Aconitase
NADH cytochrome c reductase (rotenone-insensitive)		Carnitine-acyl CoA transferase	Fumarase
Choline phosphotransferase		Adenine nucleotide translocase	Malate dehydrogenase
		Mono-, di-, and tricarboxylate transporters	Fatty acid β -oxidation system
		Glutamate-aspartate transporters	Glutamate dehydrogenase
		Glycerol 3-phosphate dehydrogenase	Glutamate-oxaloacetate transaminase
			Ornithine transcarbamoylase
			Carbamoyl phosphate synthetase 1
			Heme synthesis enzymes

غشاء داخلی حاوی H^+ /پروتئین است و عی از اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشد. به‌علاوه کاردیولیپین (دی‌فسفونیدیل گلیسرول) با غنظت بالا وجود دارد. کمپلکس‌های آنزیمی انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو به‌همراه دهیدروژنازهای مختلف و چندین سیستم انتقالی درگیر در انتقال سوسترها، ترکیبات واسطه متابولیکی و بوکنتوتیدهای آدینی بین سیتوزول و ماتریکس، در این غشاء قرار دارند. غشاء داخلی به شکل چین‌های نورفته یا کریستا مشاهده می‌گردد که سبب افزایش سطح می‌شود (شکل ۲۶-۱۴).

فضای داخلی غشاء داخلی، یا ماتریکس، حاوی آنزیم‌های چرخه TCA به‌استثناء سوکسینات دهیدروژناز که متصل به غشاء داخلی است، آنزیم‌های مربوط به اکسیداسیون اسیدهای چرب و برخی آنزیم‌های ستر پورفیرین‌ها (ص ۱۰۵۹) و اوره (ص ۱۰۱۸).



شکل ۱۴-۲۷ مروری بر کمپلکس‌ها و مسیرهای انتقال الکترون در زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی.

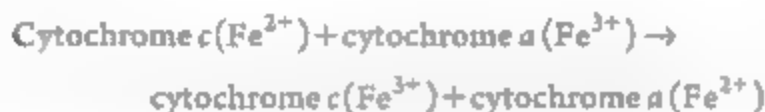
می‌سازد به علاوه، DNA میتوکندریایی (mtDNA)، ریبوزوم‌ها و پروتئین‌های لازم برای رونویسی mtDNA و ترجمه mRNA در داخل ماتریکس قرار دارند.

۱۴-۶ • زنجیر انتقال الکترون

در میتوکندری، مسیرهای متابولیک TCA، غنی‌الای‌های حیات‌کننده و سایر مسیرها به NAD⁺ و FAD فعال‌شده وابسته‌اند. NADH و FADH₂ می‌کنند) و سپس توسط زنجیر انتقال الکترون اکسید می‌شوند که می‌تواند از طریق الکترونی موجود در غشاء داخلی می‌باشد (شکل ۱۴-۲۷). در حضور O₂، زنجیر الکترون اکسی‌والان‌های احیاء‌کننده را با فاسفریلاسیون اکسیداتیو به انرژی قابل استفاده، به صورت ATP، تبدیل می‌کند. به ازاء هر مول اکسی‌والان‌های احیاء‌کننده انتقالی به O₂ در هنگام اکسیداسیون کامل NADH و FADH₂ توسط زنجیر انتقال الکترون، به ترتیب ۲.۵ و ۱.۵ مول ATP می‌شود.

واکنش‌های اکسیداسیون - احیاء

زنجیر میتوکندریایی الکترون شامل توالی از واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء می‌باشد. این واکنش‌ها الکترون‌ها را از دهنده مناسب الکترون (احیاء‌کننده) به یک گیرنده مناسب الکترون (اکسیدکننده) انتقال می‌دهد. در برخی واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء تنها الکترون‌ها در مواد احیاء‌کننده به مواد اکسیدکننده منتقل می‌شوند (برای مثال، انتقال الکترون بین سیتوکروم‌ها).



جدول ۵-۱۴ پتانسیل اکسیداسیون-احیاء استاندارد مربوط به واکنش‌های بیوسنسبایی مختلف

پتانسیل اکسیداسیون-احیاء استاندارد $E'_0(V)$	سیستم اکسیداسیون-احیاء
-۰.۶۰	$\text{Acetate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{acetaldehyde}$
-۰.۴۲	$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2$
-۰.۳۵	$\text{Acetoacetate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \beta\text{-hydroxybutyrate}$
-۰.۳۲	$\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{NADH} + \text{H}^+$
-۰.۲۰	$\text{Acetaldehyde} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{ethanol}$
-۰.۱۹	$\text{Pyruvate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{lactate}$
-۰.۱۷	$\text{Oxaloacetate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{malate}$
+۰.۱۰	$\text{Coenzyme Q}_{\text{ox}} + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{coenzyme Q}_{\text{red}}$
+۰.۱۲	$\text{Cytochrome } b(\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{cytochrome } b(\text{Fe}^{2+})$
+۰.۲۲	$\text{Cytochrome } c(\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{cytochrome } c(\text{Fe}^{2+})$
+۰.۲۹	$\text{Cytochrome } a(\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{cytochrome } a(\text{Fe}^{2+})$
+۰.۸۲	$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$

داده‌های جدول ۵-۱۴ برگرفته از کتاب "بیوشیمی" اثر لنینگر و همکاران، ۲۰۰۸ می‌باشد.

(برای مثال انتقال بین NADH و FAD)



یک اکسیدان و شکل احیاءکننده آن یک جفت ردوکس به وجود می‌آورد. تمایل یک دهنده الکترون (احیاءکننده) برای دادن الکترون به یک گیرنده الکترون (اکسیدکننده) به صورت پتانسیل اکسیداسیون-احیاء سینم بیان می‌شود. این تمایل بر حسب ولت و به صورت یک نیروی حرکت الکترونی^۱ (emf) یک نیم-سلول از یک جفت اکسیدکننده-احیاءکننده در مقایسه با یک نیم-سلول مرجع استاندارد (معمولاً واکنش الکتروکاترود هیدروژنی) بیان می‌شود. پتانسیل الکتروکاترود هیدروژن استاندارد به طور قراردادی در 0.0V و در $\text{pH} = 0$ تنظیم می‌شود؛ هر چند، در سیستم‌های بیولوژیکی که در آنها pH برابر 7.0 است، پتانسیل مرجع هیدروژنی 0.42V می‌باشد. پتانسیل‌های انواع مختلفی از واکنش‌های بیوشیمیایی در مهم در جدول ۵-۱۴ آورده شده‌اند. برای تفسیر اطلاعات موجود در این جدول، به یاد داشته باشید که احیاءکننده یک جفت ردوکس با یک پتانسیل منفی بزرگ، الکترون‌ها را راحت‌تر از جفت‌های ردوکس دارای پتانسیل منفی کوچکتر یا مثبت انتقال می‌دهد. ترکیبات دارای پتانسیل منفی بزرگ، عوامل احیاءکننده قوی هستند، برعکس، یک اکسیدان

1 Electromotive force

دری برای مثال، اکسیداتی که با یک پتانسیل مثبت بزرگ مشخص می‌شود)، تمایل بسیار کمی برای الکترون‌ها دارند و در جهت اکسیدنمودن ترکیباتی با پتانسیل استاندارد منفی‌تر عمل می‌کند.

معادله نرنست^۱ ارتباط بین پتانسیل اکسیداسیون-احیاء یک جفت ردوکس (E'_0)، E مشاهده‌شده (E) و نسبت غلظت مواد اکسیدکننده به احیاءکننده موجود در سیستم مشخص می‌کند.

$$E = E'_0 + 2.3 (RT/nf) \log([oxidant]/[reductant])$$

که در آن E پتانسیل مشاهده‌شده و E'_0 پتانسیل استاندارد در زمان وجود تمامی مواد واکنشگر در شرایط استاندارد می‌باشند. R یک ثابت گازی $8.314 \text{ J/mol} \times ^\circ\text{K}$ ، T درجه حرارت محلی برحسب واحد کلوین (K)، n تعداد الکترون‌های انتقالی، و f ثابت فارادی برابر $96,485 \text{ J/V}$ می‌باشد.

بر اساس پتانسیل‌های اکسیداسیون-احیاء انواع مختلفی از واکنش‌های بیوشیمیایی، می‌توان جهت جریان الکتریکی یا انتقال را در زمانی پیش‌بینی نمود که دو جفت ردوکس توسط آراییم مناسبی با یکدیگر مرتبط شده‌اند. برای مثال، جدول ۵-۱۴ نشان می‌دهد که NAD^+/NADH یک جفت ردوکس با $E'_0 = 0.32 \text{ V}$ و جفت پیرووات-لاکتات با $E'_0 = 0.19 \text{ V}$ است. این به آن معنی است که پیرووات-لاکتات دهد و در اینجا نشان داده شده است، الکترون‌ها از NAD^+/NADH به پیرووات-لاکتات جریان می‌یابد.



کریول-های احیاءکننده در واکنش‌های دهیدروژناز مرتبط با NAD^+ و FAD تولید می‌شوند که پتانسیل استاندارد دریا نزدیک به پتانسیل NAD^+/NADH دارند. الکترون‌ها سپس از محلی ردحیر انتقال الکترون انتقال می‌یابد، زیرا پتانسیل احیاء استاندارد گیرنده بهایی جفت O_2 - است آن برابر 0.82 V می‌باشد.

تغییرات انرژی در واکنش‌های ردوکس

پتانسیل اکسیداسیون-احیاء بین دو جفت ردوکس مشابه تغییرات انرژی آزاد در واکنش‌های شیمیایی است که در آن هر دو کمیت با غلظت مواد واکنشگر و محصولات واکنش رابطه داشته و رابطه زیر وجود دارد.

$$\Delta G^\circ = -nf \Delta E'_0$$

در صورت دانستن تفاوت پتانسیل بین دو جفت اکسیداسیون-احیاء، با استفاده از این

1 Nernst equation

فرض می‌توان تغییر انرژی آزاد برای واکنش‌های انتقال الکترون را محاسبه نمود. لذا در مورد زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی که در آن الکترون‌ها بین جفت $\text{NAD}^+ - \text{NADH}$ ($E_0' = -0.32\text{V}$) و جفت $\frac{1}{2} \text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ($E_0' = +0.82\text{V}$) انتقال داده می‌شوند، تغییر انرژی برای این فرایند را می‌توان محاسبه نمود.

$$\Delta G^{0'} = -nF \Delta E_0' = -2 \times 96.5 \text{ kJ/V} \times 1.14\text{V}$$

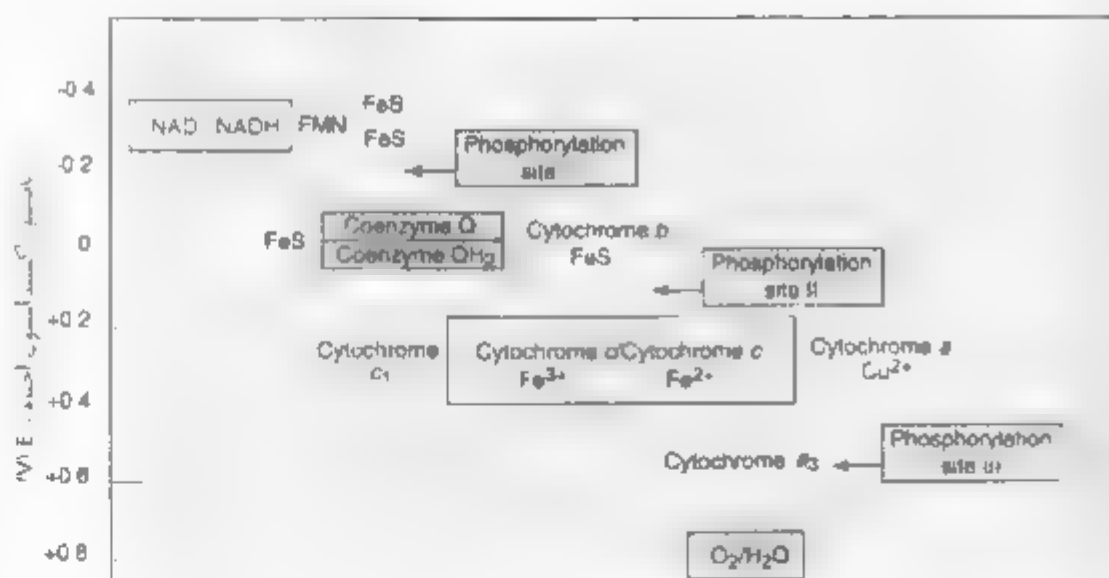
$$\Delta G^{0'} = -219 \text{ kJ/mol}$$

که در آن ۹۶.۵ ثابت فارادی برحسب kJ/V و n تعداد الکترون‌های انتقالی می‌باشد؛ برای مثال، در مورد $\text{NADH} \rightarrow \text{O}_2$ ، n برابر ۲ می‌باشد. انرژی آزادی که به‌واسطه پتانسیل بین NADH و O_2 در زنجیر انتقال الکترون در دسترس قرار دارد، بیش از میزان مورد نیاز برای سنتز سه ملکول ATP به‌زاء هر دو اکی‌والان احیاء‌کننده یا دو الکترون انتقالی به O_2 می‌باشد. به‌علاوه، به‌خاطر علامت منفی انرژی آزادی که به‌واسطه انتقال الکترون در دسترس قرار می‌گیرد، در صورتی که آنزیم‌های مورد نیاز وجود داشته باشند، این فرایند انرژی‌زا بوده و پیشرفت می‌کند.

انتقال میتوکندریایی الکترون یک سیستم چند مرحله‌ای است.

مرحله‌هایی که در این سیستم درگیر می‌شوند، شامل تولید NADH و FADH_2 در ماتریکس می‌شود. زنجیر انتقال الکترون این کوفاکتورهای احیاء‌شده را به انتقال الکترون طی یک سری مراحل به O_2 ، به‌عنوان گیرنده نهایی الکترون، اکسید می‌کند، در حالی که انرژی آزاد حاصل از این واکنش‌ها را به مصرف سنتز ATP می‌رساند (شکل ۲۷-۱۴). در هنگام برداشت الکترون‌ها از کوآنزیم‌ها، پروتون‌ها از ماتریکس به داخل فضای بین غشایی پمپ می‌شوند تا یک شیب الکتروشیمیایی در عرض غشاء داخلی به وجود آید که انرژی مورد نیاز برای سنتز ATP را فراهم می‌سازد. حاملی که الکترون‌ها را از NADH به O_2 انتقال می‌دهد، پتانسیل ردوکس استاندارد دارند که در دامنه از -0.32V مربوط به NADH به‌عنوان الکترون‌گاترین دهنده الکترون تا $+0.82\text{V}$ مربوط به O_2 به‌عنوان الکتروپوزیتیوترین گیرنده الکترون قرار می‌گیرد (شکل ۲۸-۱۴). هر چند حاملین میتوکندریایی الکترون با یک آرایش خطی سازماندهی نمی‌شوند، بلکه به صورت چهار کمپلکس بزرگ (کمپلکس‌های I تا IV) می‌باشند که واکنش‌های سری متفاوتی را در زنجیر انتقال الکترون کاتالیز می‌کنند (شکل ۲۷-۱۴) را ببینید.

کمپلکس I یا NADH -اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز، انتقال الکترون‌ها از NADH به اوبی‌کینون (UQ) یا کوآنزیم Q (CoQ) را کاتالیز می‌کند؛ کمپلکس II یا سوکسیات-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز الکترون‌ها را از سوکسیات به کوآنزیم Q انتقال می‌دهد. کمپلکس III - کمپلکس میتوکروم bc_1 ، الکترون‌ها را از سوکسیات به کوآنزیم Q منتقل می‌کند.



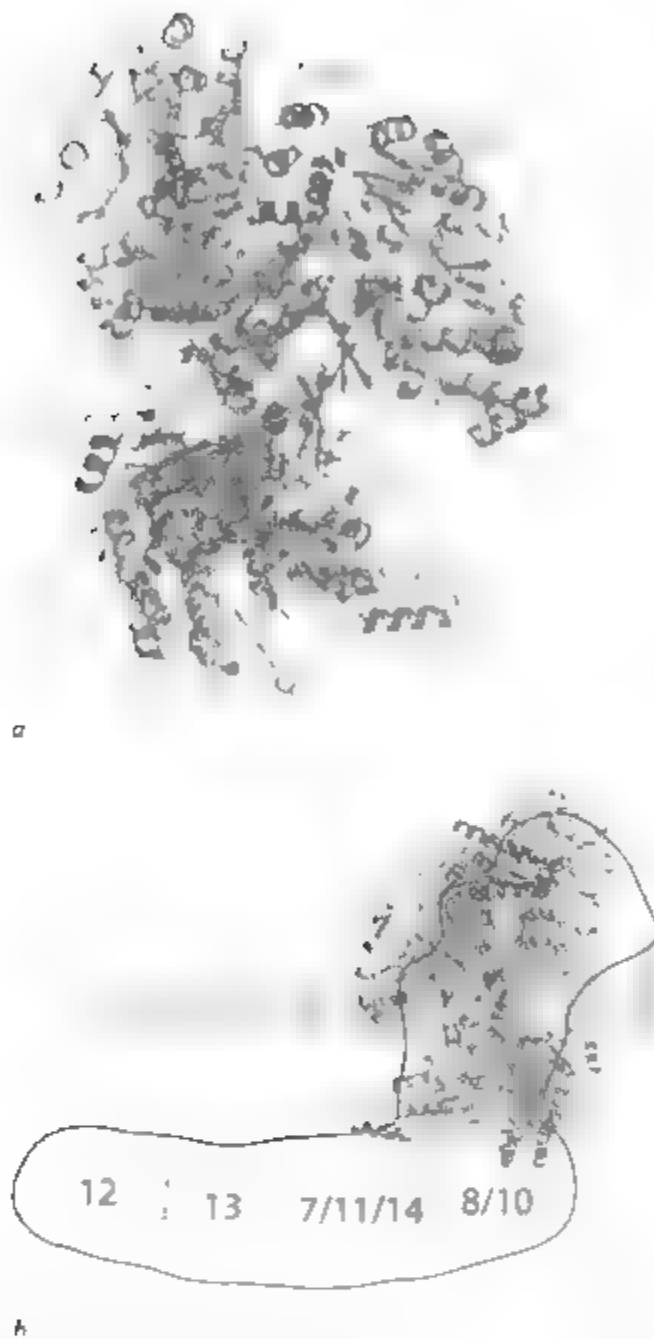
شکل ۲۸-۱۴ پتانسیل‌های اکسیداسیون- احیاء حاملین زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی که منفی‌ترین (NAD^+/NADH) تا مثبت‌ترین ($\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$) فهرست شده‌اند.

سول (شکل احیاء شده اوبی‌کینون که به صورت CoQH_2 یا UQH_2 مشخص می‌گردد) به میتوکروم c منتقل می‌کند؛ و کمپلکس IV، سیتوکروم c اکسیداز، الکترون‌ها را به سیتوکروم c منتقل می‌دهد (شکل ۲۷-۱۴ را ببینید). کمپلکس دیگر، یعنی ATP سنتاز، کمپلکس V، انرژی شیب الکتروشیمیایی را برای سنتز ATP به کار می‌برد. کمپلکس‌های I، II، III، IV، V، و VI، حاملین الکترونی که حاوی فلاووپرونین‌ها که حاوی FMN و FAD با اتصال محکم هستند و می‌توانند یک یا دو الکترون را انتقال دهند، پروتئین‌های آهن-مس، سیتوکروم‌ها، سیتوکروم‌های b، c₁، c، c₂، و c₃، که یک الکترون را در Fe^{3+} می‌دهند. پروتئین‌های آهن گوگرد که حاوی Fe و S معدنی متصل به هم هستند و می‌توانند یک الکترون را منتقل می‌کنند، و مس موجود در کمپلکس IV (سیتوکروم c اکسیداز) که یک الکترون را منتقل می‌دهد، UQ در واکنش‌های انتقال یک یا دو الکترون شرکت می‌کند.

کمپلکس I: NADH - اوبی‌کینون اکسیدوردوکناز

کمپلکس I پیچیده‌ترین کمپلکسی است که در میتوکندری پستانداران وجود دارد و حاوی حدود ۴۰ پلی‌پپتید متفاوت و جرم کلی حدود ۱ MDa می‌باشد. کمپلکس I ساده‌تری که ۱۴ زیرواحد که واکنش‌های انتقال الکترون و پمپ پروتون مشابهی را کاتالیز می‌کند، در غشاء‌های باکتریایی وجود دارد که در آن ساختمان و فعالیت آنزیمی به طور گسترده‌ای بررسی قرار گرفته است. کمپلکس I الکترون‌ها را از NADH به اوبی‌کینون (کوآنزیم Q) منتقل می‌دهد که با انتقال چهار پروتون در عرصه غشاء جمع شده و بدین ترتیب در ایجاد پوتنسیال محرک پروتونی^۱ مورد نیاز برای سنتز ATP همکاری می‌کند. هر دو شکل کمپلکس I، مربوط به پستانداران و باکتری‌ها، یک ساختمان L-شکل با یک بازوی آبریز بند قرار گرفته در غشاء و یک بازوی آندوست محیطی امتداد یافته به داخل ماتریکس میتوکندری دارند (شکل ۲۹-۱۴). الکترون‌ها از NADH به FMN، فلاوین مونوکلوئید، انتقال داده

1 Proton motive force

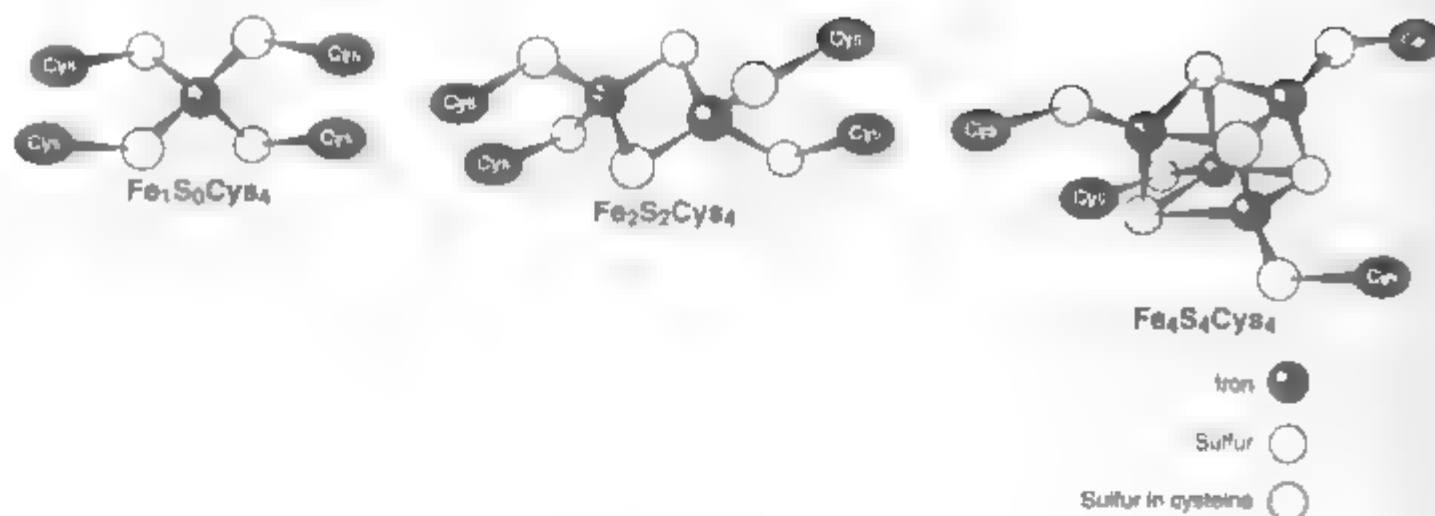


شکل ۱۴-۲۹ مدلی از ساختمان کریستالی دومن آنکریز کمپلکس ۱. (a) نمای کناری که در آن باروی عشاایی در زیر قرار گرفته و به راست امتداد یافته است. هر زیرواحد با یک رنگ متفاوت و FMN یا گروه‌های مازنا نشان داده شده است. (b) نمای که اتصال عرضی دومن محیطی به دومن عشاایی کمپلکس ۱ را نشان می‌دهد.

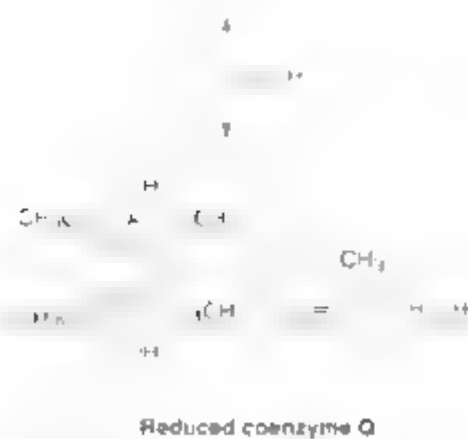
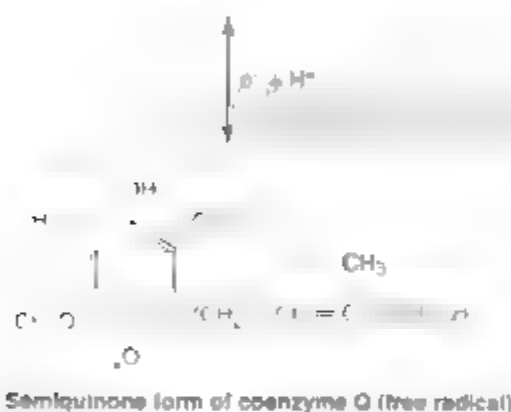
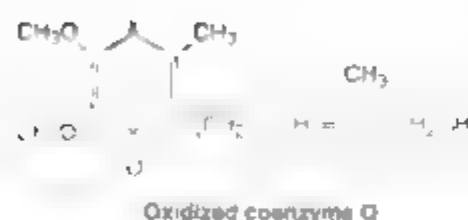
می‌شوید (شکل ۳۲-۱۰ را ببینید) که به‌طور محکم به یک زیرواحد در باروی آندوست کمپلکس ۱ اتصال دارد.



سپس این الکترون‌ها یکی در هر زمان از طریق یک مجموعه FeS، از هر دو نوع 2Fe2S و 4Fe4S، انتقال داده می‌شوند (شکل ۳۰-۱۴) که در زیرواحدهای مختلف باروی آنکریز کمپلکس ۱ قرار دارند. این دستجات آهن-گوگرد یک اونی‌کینون فرورفته در عشا را به



شکل ۱۴-۳۰ ساختار مراکز آهن-گوگرد، رز، گوگرد معدنی خاکستری، گوگرد موجود در سیستمین و هر مرکز



شکل ۱۴-۳۱ اکسیداسیون-احیاء اوبی‌کینون (کوآنزیم Q) توجه داشته باشید که اوبی‌کینون می‌تواند یک الکترون در هر زمان بپذیرد تا تولید یک ترکیب واسطه سمی کینون شود

به شکل اوبی‌کینول، احیاء می‌کند (شکل ۱۴-۳۱). طی انتقال دو الکترون به اوبی‌کینون، یک واسطه سمی، اوبی‌کینون، به واسطه سمی که حمله‌ناپذیر است، تبدیل می‌شود. این واسطه سمی در غشای میتوکندریایی، جایی که در آن قرار دارد، می‌تواند به یک واسطه سمی دیگر تبدیل شود.

این واسطه سمی در غشای میتوکندریایی، جایی که در آن قرار دارد، می‌تواند به یک واسطه سمی دیگر تبدیل شود. این واسطه سمی در غشای میتوکندریایی، جایی که در آن قرار دارد، می‌تواند به یک واسطه سمی دیگر تبدیل شود.

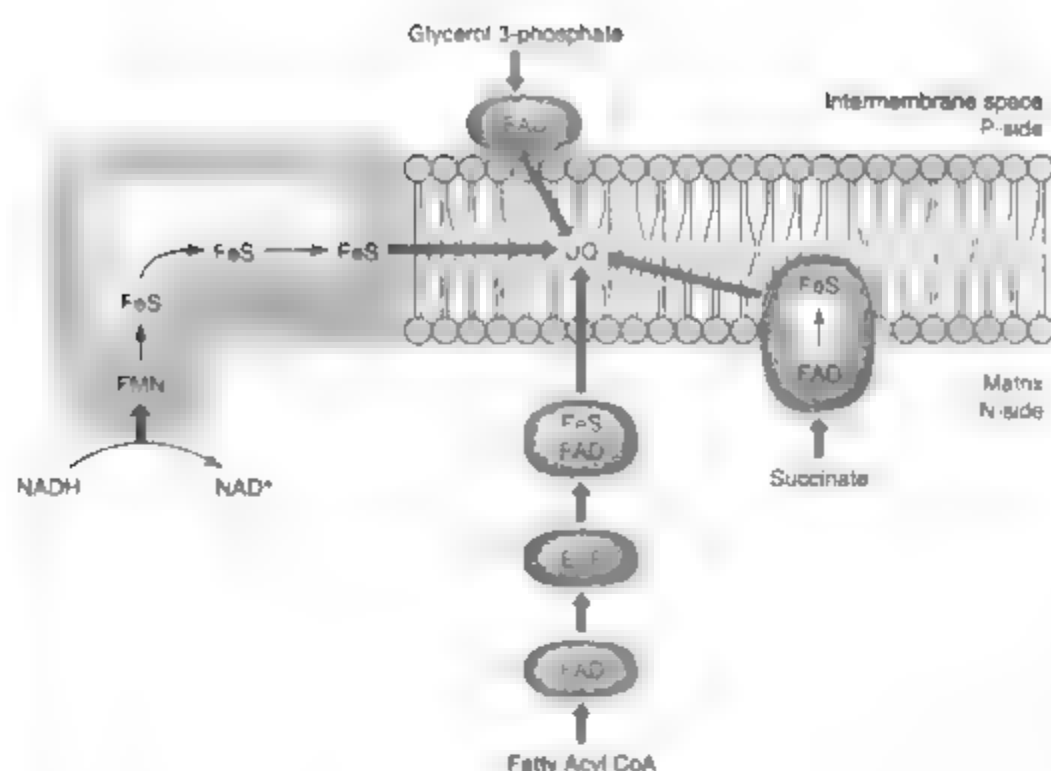
کمپلکس II: سوکسینات-اوبی‌کینون اکسیدوژناز

کمپلکس II که با نام سوکسینات دهیدروژناز بهتر شناخته شده می‌باشد، متشکل از یک واحد ۷۰ kDa می‌باشد که حاوی FAD با اتصال کووالان به یک ریشه هیستیدین، یک واحد ۳۰ kDa حاوی مراکز آهن-گوگرد، و دو پروتئین آنگریز کوچک می‌باشد. طی انتقال دو الکترون و دو پروتون به FAD متقل می‌گردد (شکل ۱۴-۳۲). $FADH_2$ الکترون‌ها را از طریق مراکز FeS کمپلکس II به اوبی‌کینون منتقل می‌دهد.



$$\Delta E^0 = +0.29V \quad \Delta G^0 = -56 \text{ kJ/mol}$$

میران انرژی آزادی که در این واکنش‌ها می‌شود، برای پمپ پروتون دو عرصه غشاء



شکل ۱۴-۳۲ احیاء اوبی‌کینون (UQ) در غشاء داخلی میتوکندری توسط فلاوپروتئین‌ها، NADH، سوکسینات، گلیسرول ۳-فسفات و دهیدروژناز آسیل کوآ چرب.

کمی نیست و به همین دلیل در این کمپلکس هیچ انرژی آزادی به دست نمی‌آید. شکل ۱۴-۳۲ نمایش شماتیکی برای این حوادث می‌باشد.

دهیدروژنازهای فلاوپروتئینی میتوکندریایی دیگر

سایر دهیدروژنازهای میتوکندریایی، الکترون‌هایی را به داخل زنجیر انتقال الکترون در محل اوبی‌کینون وارد می‌کنند. گلیسرول ۳-فسفات، تولیدی از احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات در هنگام گلیکولیز یا گلیرولی که با هیدرولیز تری‌آسیل گلیسرول آزاد می‌شود، توسط گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز اکسیده می‌گردد (شکل ۱۴-۳۲).



این فلاوپروتئین که یک زنجیر پلی‌پپتیدی است، در سمت خارجی غشاء داخلی میتوکندری قرار دارد و مستقیماً الکترون‌ها را به اوبی‌کینون در غشاء انتقال می‌دهد. اهمیت گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز در شاتلینگ (انتقال) اکی‌والان‌های احیاءکننده از NADH در سیتوزول به زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی در قسمت ۸-۱۴ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

آسیل-کوآ دهیدروژناز به عنوان یک فلاوپروتئین که اولین مرحله در β -اکسیداسیون اسیدهای چرب را کاتالیز می‌کند، الکترون‌ها را از آسیل کوآ چرب به FAD انتقال داده تا تولید FADH₂ کند که خود الکترون‌ها را به فلاوپروتئین انتقال‌دهنده الکترون^۱ (ETF) منتقل می‌کند. سپس این الکترون‌ها از ETF به ETF اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز انتقال

1 Electron transferring flavoprotein

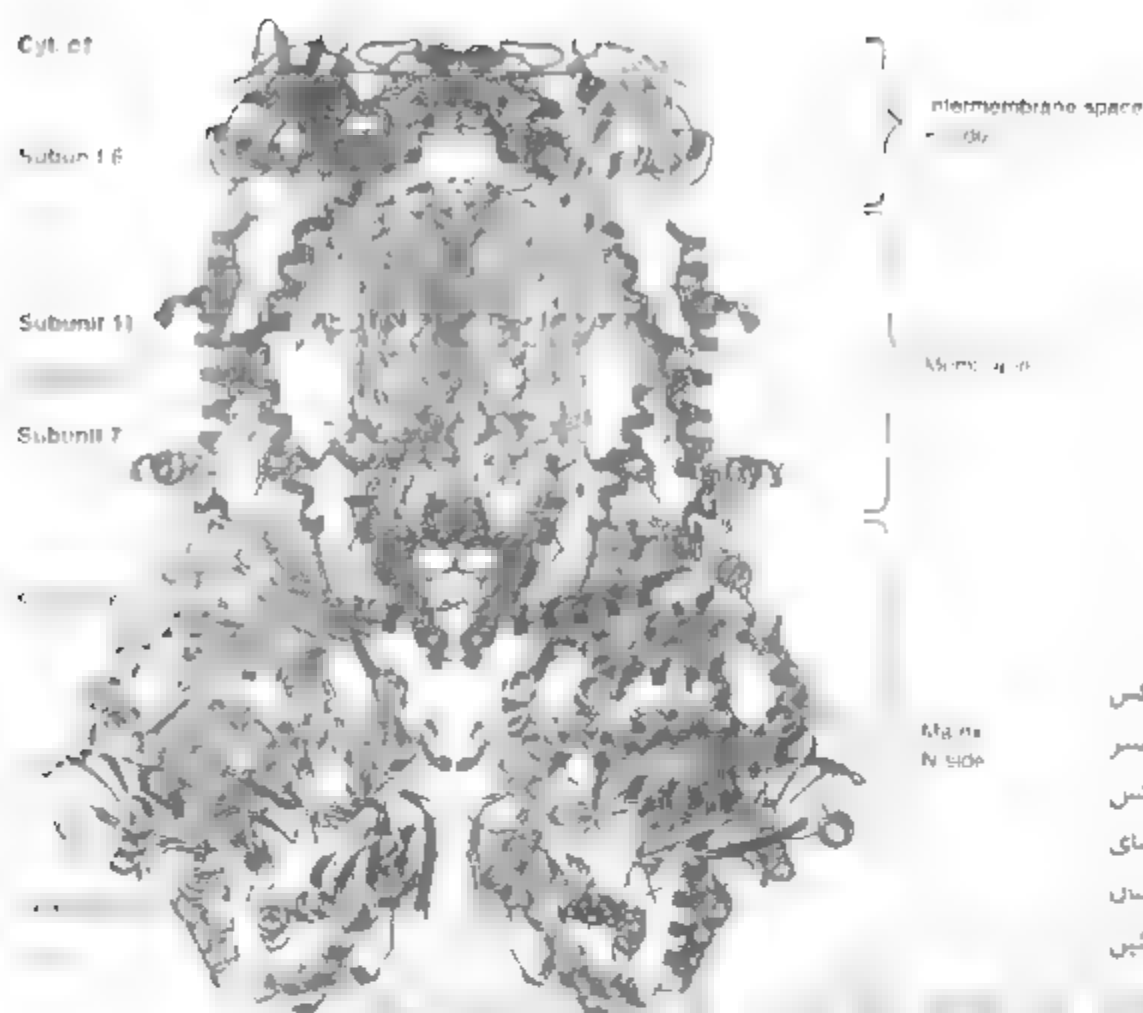
می‌سد که نئوترون‌ها را مستقیماً به اوبی‌کیتون در غشاء داخلی منتقل می‌کنند. شکل ۳-۱۶ حیاء محرن اوبی‌کیتون توسط کمپلکس I، کمپلکس II، گلیسرول ۳-فسفات و ETF - اوبی‌کیتون اکسیدوردوکنناز را نشان می‌دهد. اوبی‌کیتول بعداً توسط کمپلکس III اکسیده می‌گردد.

تھیمکس III: اوبی کینول-سیتوکروم، اکسیدوردوکتاز

کمپلکس III با سیتوکروم b_5 ، انتقال دو الکترون از اوبی کیول به سیتوکروم c را همراه با حمله حیدری چهار پروتون در عرصه عشاء کاتالیز می‌کند. در پستانداران این کمپلکس آریمی سر ۱۱ زیرواحد است که ۳ زیرواحد آن حاوی گروه‌های پروستیتیکی است که به عنوان مرکز ردوکس عمل می‌کنند. اینها عبارتند از سیتوکروم b که دو نوع هم، b562 و b566. سیتوکروم c که یک گروه هم دارد؛ و پروتئین آهن-گوگرد ریسکه که حاوی یک دسته ریسکه است. حمله حیدریک ساختمان کامل کمپلکس III به طریق کریستالوگرافی اشعه X حمله شده است (شکل ۳۳-۱۴). کمپلکس یک دیمر (۲۵۰ kDa برای هر مونمر) گلابی شکل - یک دوم بزرگ که ۷۵ Å به داخل ماتریکس میتوکندری امتداد یافته است و یک دوم خارج از غشای بین غشایی سر پروتئین آهن-گوگرد ریسکه و سیتوکروم c می‌باشد. دومین مونمر در همان هر مونمر کمپلکس III متشکل از هشت مارپیچ α و دو سبیل سیتوکروم c. مارپیچ‌های با انگشت غشایی پروتئین آهن-گوگرد ریسکه و پروتئین‌های دیگر در غشای بین غشایی سبیل سیتوکروم c و کیول در حد Q_{11} رخ می‌دهد که در سمت P غشای میتوکندریایی به سمت فضای بین غشایی قرار دارد و یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد ریسکه و یک الکترون دوم را به b_L و b_H همراه با آزادسازی دو پروتون به فضای بین غشایی، می‌دهد. مکانیسم تصویری برای انتقال الکترون‌ها و پروتون‌ها در کمپلکس III تحت عنوان چرخه Q، در شکل ۳۴-۱۴ و یک نگاه دقیق‌تر ۱-۱۴ شرح داده شده است.

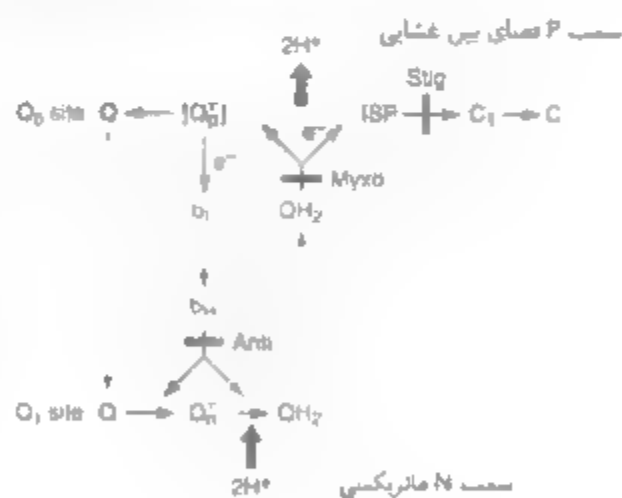
سينکرومها

ب. رده‌ها پروتئین‌هایی هستند که یک گروه هم با اتصال محکم به پروتئین دارند (هم ۱۰۵۹) و حلال هم موجود در هموگلوبین یا میوگلوبین که در آن آهن هم طی انتقال اکسیژن در حث Fe^{2+} باقی می‌ماند، آهن موجود در هم سینتوکروم c در هنگام انتقال الکترون‌ها، به صورت متناوب اکسید شده (Fe^{3+}) یا احیاء (Fe^{2+}) می‌شود. سینتوکروم‌های مربوط به س. ب. ن‌های بسیار در بررسی س. ب. صفت حدی و نوع گروه هم متصل به پروتئین، س. ب. و c نشان داده می‌شوند (شکل ۳۵-۱۴). باید جذبی و پتانسیل ردوکس استاندارد س. ب. به احتمال هم و محیط س. ب. در پروتئین دارد سینتوکروم‌های نوع b دیگر حاوی همان آهن-پروتوپورفیرین IX (شکل ۳۵-۱۴) موجود در هموگلوبین و میوگلوبین هستند؛ هرچند، این هم‌ها در داخل غشاء مدفون هستند و نمی‌توانند به O_2 متصل شوند.

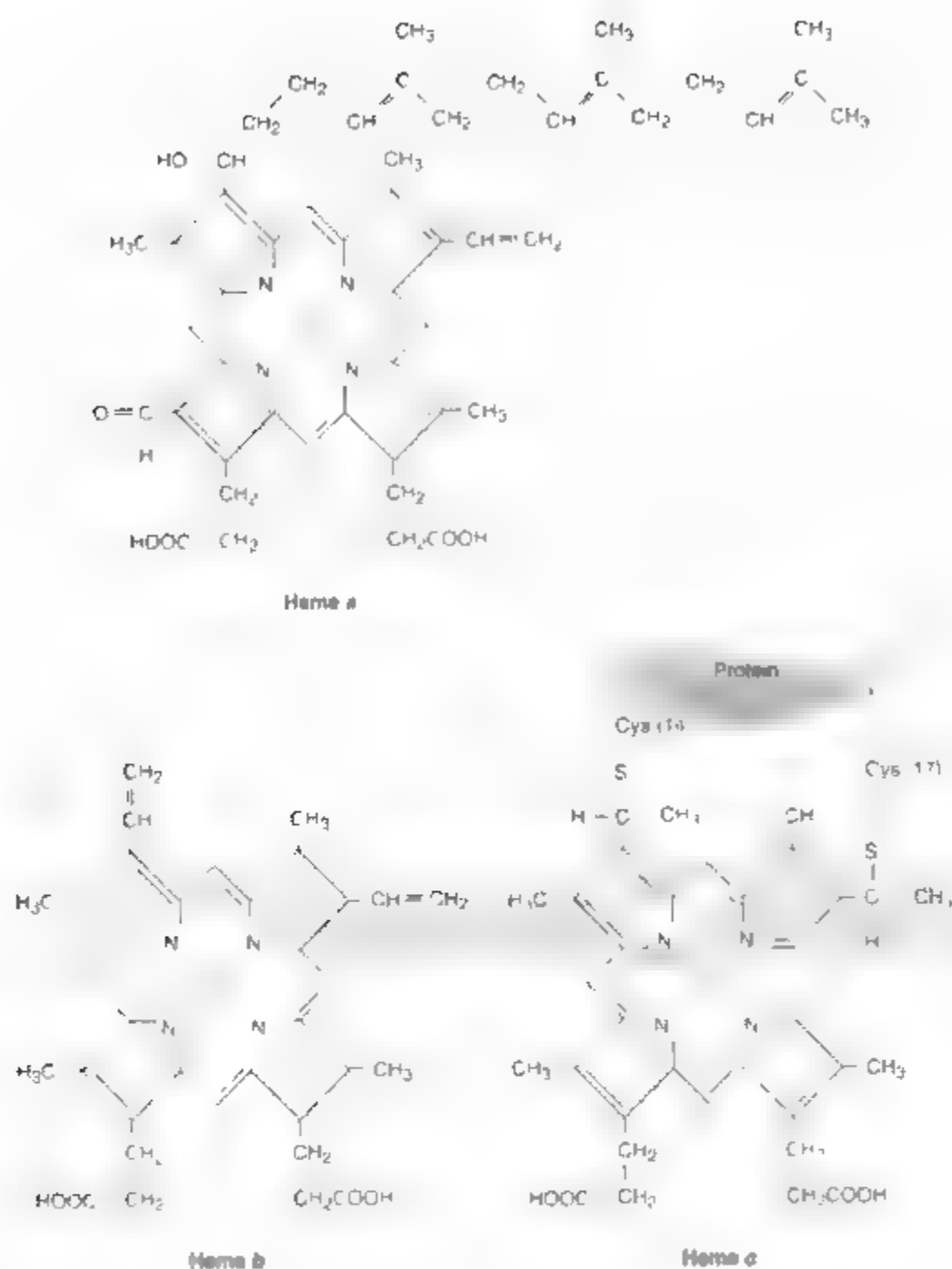


شکل ۲۳-۱۴ مدلی برای ساختمان کریستالی کمپلکس دیمری سیتوکروم bc_1 . مارپیچ‌های b سیتوکروم b (سر کمربند) از دو من عرص‌عشایی کمپلکس، این کمپلکس به اندازه 75\AA به داخل ماتریکس و 28\AA به داخل فضای بین‌عشایی امتداد می‌یابد. رنگ‌ها ریزواحدهایی را نشان می‌دهند که در سمت چپ مشخص شده‌اند: پروتئین آهن-گوگرد است.

شکل ۳۴-۱۴ چرخه Q : اوبی‌کسول (QH_2) با انتقال یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد اکسیده شده دو پروتون به داخل فضای بین‌عشایی آزاد می‌کند، و در جایگاه Q_0 تولید سمی‌کسول (Q_0^+) می‌نماید که الکترون‌ها را از طریق هم‌های b_L و b_H انتقال می‌دهد تا تولید یک سمی‌کسول (Q_H^+) در جایگاه Q_H شود. مفعول دوم QH_2 در جایگاه Q_0 اکسیده می‌شود که همراه با آزادسازی دو الکترون و انتقال یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد و به (Q_H^+) در جهت تولید QH_2 همراه با برداشت دو پروتون از ماتریکس می‌باشد. محل‌های مربوط به اثر مهارکننده‌های میکسوناپول (Myxo)، استگماتیلین (Stg) و آنتی‌مایسین (Anti) نشان داده شده‌اند.



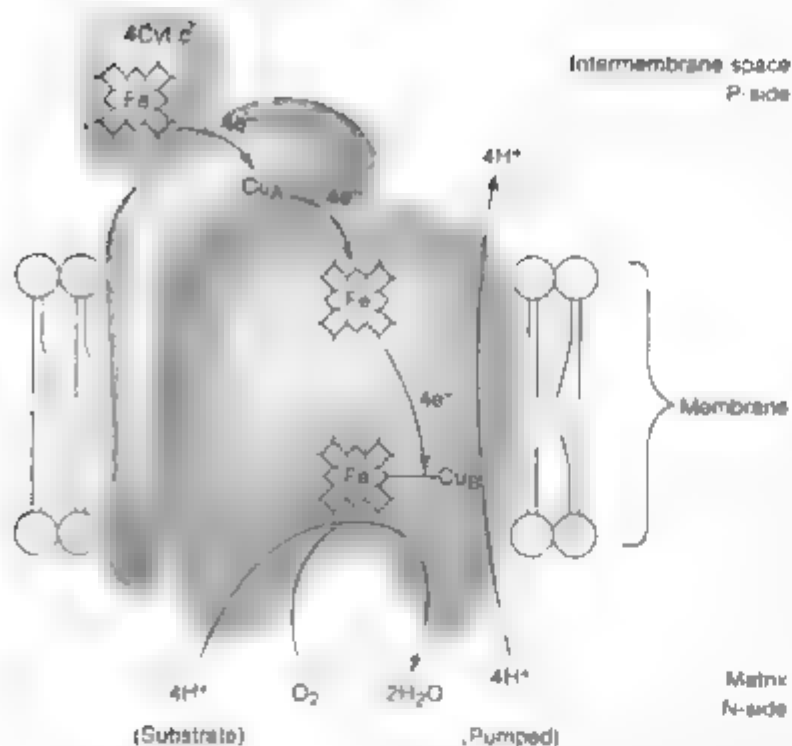
سیتوکروم‌های نوع c -حاوی هم c است که از طریق اتصالات تیوستری که مستلزم زنجیرهای جانبی وسیل پروتوپورفیرین IX می‌باشد، اتصال کووالان به دو ریشه سیستئین پروتئین دارد. سیتوکروم‌های نوع a -حاوی هم a هستند که شکل تعبیریافته پروتوپورفیرین IX می‌باشد (ص ۱۰۶۵) که در آن یک گروه فرمیل و یک زنجیر جانبی ایزوپروپیل اضافه شده‌اند. دو شکل سیتوکروم a در سیتوکروم c اکسیداز، کمپلکس IV، وجود دارد.



شکل ۱۴-۳۵ ساختمان هم a، هم b و هم c

دو مرکز مس تحت عناوین Cu_A و Cu_B دارد. یک سیتوکروم c ساده‌تر با تنها سه یا چهار زیرواحد، واکنش‌های مشابه انتقال الکترون و پمپ پروتون را در غشاء‌های باکتریایی انجام می‌دهد. این سه زیرواحد همولوگوس با سه زیرواحد هتروگوس سیتوکروم c اکسیداز پستانداران می‌باشند که توسط DNA میتوکندریایی (mtDNA) کد می‌شوند. زیرواحدهای باقیمانده کمپلکس IV توسط DNA هسته کد شده و ممکن است زیرواحدهای تنظیمی باشند و یا در همایش کمپلکس نقش داشته باشند.

ساختمان کریستالی یک سیتوکروم c اکسیداز باکتریایی و کمپلکس IV از میتوکندری‌های قلب گاو تعیین شده است (شکل ۱۴-۳۷). زیرواحد I بزرگترین زیرواحد، حاوی دوارده مرپیچ ترانس‌ممبران است، ولی فاقد هر نوع خارج‌عشایی قابل توجهی می‌باشد. دو گروه هم، هم a و هم b، به زیرواحد I اتصال دارند و هم با اتم‌های نیتروژن ریشه‌های حفظ



شکل ۱۴-۳۹ مسیرهای انتقال الکترون و پروتون از میاد سیتوکروم c اکسیداز سیتوکروم c به سطح ریزواحد II متصل شده و الکترون ها را به CytA انتقال می دهد الکترون ها از CytA به هم و سپس به مرکز دو هسته ای هم و CytB انتقال می یابد که در آن اکسیژن به آب تبدیل می گردد برای آن اکسیژن چهار پروتون به مرکز دو هسته ای منتقل و چهار پروتون توسط یک کانال متفاوت در غشاء عبور می کند.

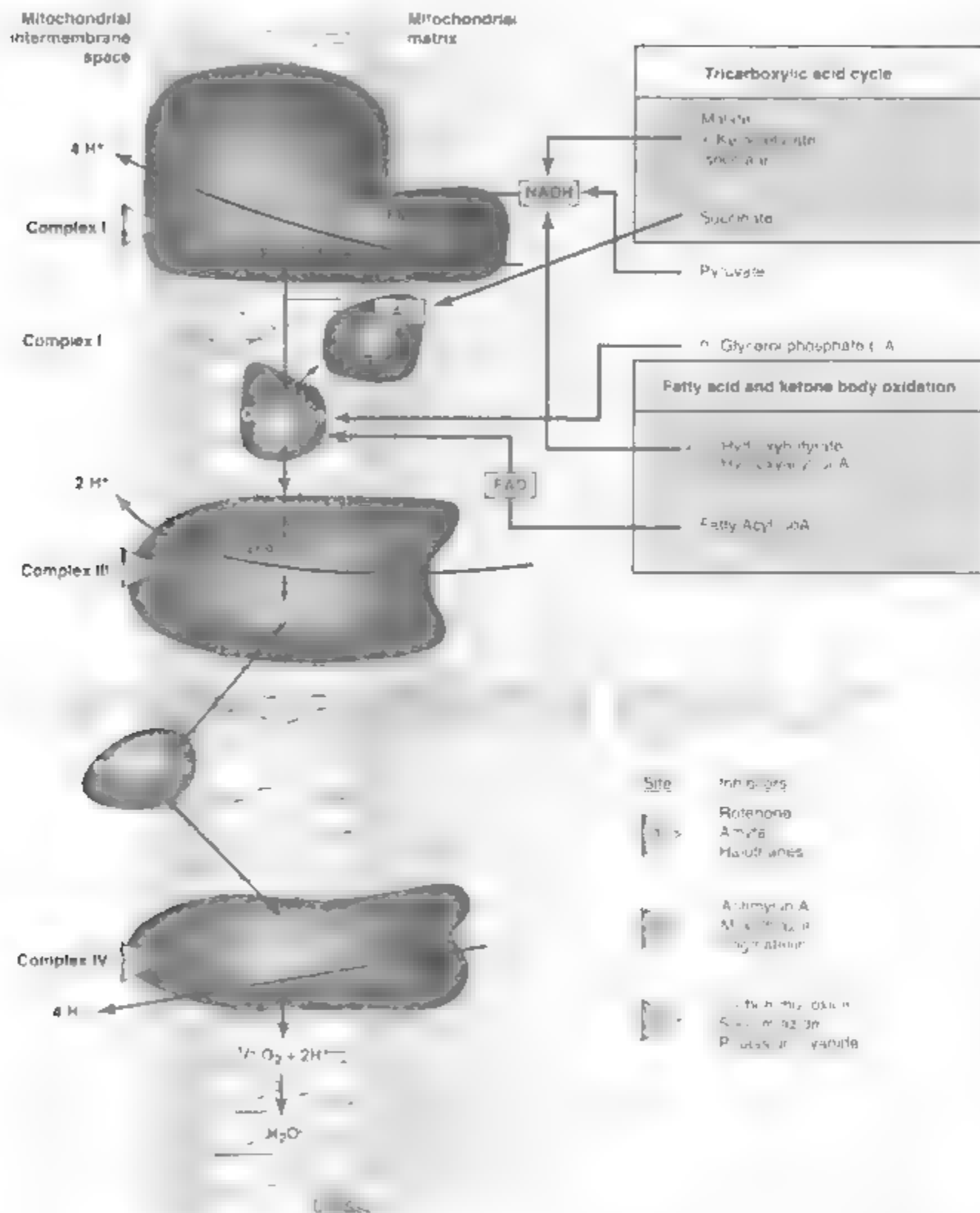
۱۴-۳۹

مسیرهای انتقال الکترون از میان کمپلکس IV

چهار پروتون از ماتریکس و تولید آب شود. از آنجایی که هر حامل ردوکس موجود در کمپلکس IV یک حامل تک-الکترونی است و احیاء O₂ به آب نیز به چهار الکترون دارد، واکنش های کاتالیزشونده توسط کمپلکس IV طوری به وجود آمده اند تا مانع آزادسازی ترکیبات واسطه اکسیژنی نسبتاً احیاء شده صمی نظیر سوپراکسید، پراکسید هیدروژن یا رادیکال های هیدروکسیل شوند (قسمت ۱۴-۱۰ را ببینید). هر کدام از ترکیبات واسطه تولیدی در طی احیاء O₂ به شکل با اتصال محکم به مرکز دو هسته ای باقیمانده و بنابراین تا تولید آب از جداشدن آن به شدت جلوگیری می شود.

الکترون ها از سیتوکروم c احیاء شده به جایگاه CytA بر روی زیرواحد II و سپس به هم و هم موجود بر زیرواحد I کمپلکس IV انتقال می یابند (شکل ۱۴-۳). CytA و هم در فاصله ۱.۵ Å از یکدیگر قرار دارند که امکان انتقال سریع الکترون را فراهم می سازد. سپس الکترون ها به مرکز دو هسته ای متشکل از CytB و هم انتقال می یابند و از اینجا انتقال نهایی الکترون ها به O₂ رخ می دهد. در ابتدا، دو الکترون به یک O₂ انتقال می یابند که اتصال محکم به مرکز دو هسته ای دارد که نتیجه آن تولید یک مشتق پراکسی اکسیژن (O₂²⁻) می باشد. دو الکترون دیگر نیز انتقال یافته که همراه با برداشت

مستقل در غشاء داخلی قرار دارد و آن به هم و هم می رسد. سیتوکروم c II و I، فلاووپروتئین دهیدروژنازاها، در غشاء انتشار یافته و الکترون ها را به محرن اوبی کیسوی موجود در غشاء انتقال می دهد. اوبی کیسول نیز انتشار آزاد در غشاء دارد و توسط کمپلکس III اکسیده می شود الکترون ها از کمپلکس III به سیتوکروم c انتقال می یابد که در طی سطح غشاء به سمت کمپلکس IV انتشار می یابد تا در آنجا الکترون های آن به O₂ به



۱۴۶۰ - مروری بر زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی که موقعیت کمپلکس‌های I تا IV، اوبی‌کینون، کوآنزیم Q، سبکروم c را در غشاء داخلی، مسیرهای انتقال الکترون، و جایگاه‌های پمپ پروتون را نشان می‌دهد. همچنین تصاویری مهندسی‌شده‌های اختصاصی بر روی کمپلکس‌ها در کمپلکس I (پروتئون، آمیتال، و هالوتن‌ها)، کمپلکس II (آنتی‌مایسین A، میکسوتیاریول، و استیگماتالین) و در کمپلکس IV (مبواکسید کریس، سدیم سیانید، نیاسین) نشان داده شده‌اند.

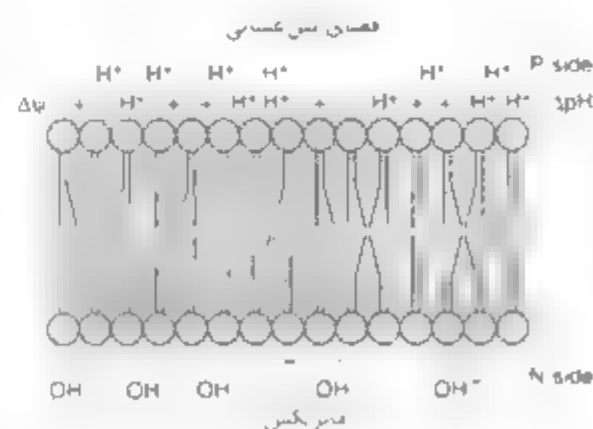
یابد. در حال حاضر این موضوع مورد قبول است که انتقال دو الکترون از NADH به O_2 منجر به جابه‌جایی 10 پروتون در عرض غشاء می‌شود که برای کمپلکس‌های I و IV هر کدام شامل چهار پروتون و برای کمپلکس III شامل دو پروتون می‌باشد. لذا شیب الکترو-شیمیایی ایجاد می‌شود که انرژی مورد نیاز برای سنتز ATP توسط ATP ستاز را فراهم می‌کند (ص ۷۷۵)

شکل ۴۰-۱۴ محل‌هایی را نشان می‌دهد که مهارکننده‌های اختصاصی اتصال یافته و جریان الکترون را مسدود می‌کنند. روتنون که معمولاً به عنوان حشره‌کش مورد استفاده قرار می‌گیرد، به طریق استوکیومتری به کمپلکس I اتصال یافته و مانع احیاء اوبی‌کیون می‌شود. پیریدین^۱، آمیتال و سایر باریتورات‌ها، شامل هالونان‌هایی که به عنوان داروی بیهوشی عمل می‌کنند، نیز کمپلکس I را از طریق مهار انتقال الکترون‌ها از مراکز آهن-گوگرد به اوبی‌کیون، متوقف می‌سازند. کمپلکس II توسط کربوکسین^۲ و تیویل‌تری-فلوروآستن^۳ و همچنین توسط مالونات که مهارکننده رقابتی برای سوبسترای سوکسینات است، مهار می‌گردد. آنتی‌میسین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک، از طریق اتصال به جایگاه Q_1 و مسدودسازی انتقال الکترون‌ها از هم سینوکروم به b_5 به اوبی‌کیون، سبب مهار انتقال الکترون در کمپلکس III می‌شود. سی-سوکسها، ضد میکوبیور و سیکسینس از طریق اتصال به جایگاه Q_D و مسدودسازی انتقال الکترون‌ها از اوبی‌کیول به مرکز $2Fe2S_2$ پراچینس می‌گیرند. ضد الکترون از میان کمپلکس III را مسدود می‌سازند. کمپلکس IV توسط سیانید (CN^-)، آزید (N_3^-)، H_2S و متواکسید کربن (CO_2) مهار می‌شود. سیانید و آزید اتصال محکم به شکل اکسیده (Fe^{3+}) هم‌چون پیدا نموده و مانع انتقال الکترون‌ها از هم h به مرکز دوهسته‌ای می‌شود. برعکس، متواکسید کربن به‌طور رقابتی با O_2 به شکل احبء شده (Fe^{3+}) هم‌چون اتصال یافته و مانع انتقال الکترون به O_2 می‌شود. لذا مهار انتقال الکترون میتوکندریایی منجر به اختلال در عملکرد فسفریلاسیون اکسیداتیو در تولید انرژی شده که نتیجه آن مرگ موجود زنده می‌باشد (ارتباط بالبی ۳-۱۴).

شکل ۴۰-۱۴ همچنین سه جایگاه جابه‌جایی پروتون‌ها در عرض غشاء میتوکندری در هنگام انتقال الکترون را نشان می‌دهد که در تولید شیب الکتروشیمیایی مورد استفاده برای سنتز ATP همکاری دارد. چهار پروتون توسط انتقال الکترون از طریق کمپلکس‌های I و IV پمپ می‌شود، در حالی که این میزان برای کمپلکس III دو پروتون است.

۷-۱۴ • فسفریلاسیون اکسیداتیو

انرژی که طی انتقال الکترون‌ها به O_2 از طریق زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی آزاد می‌شود، به مصرف جابه‌جایی پروتون‌ها در عرض غشاء داخلی میتوکندری و ایجاد یک شیب پروتونی می‌رسد (شکل ۴۱-۱۴). بدین ترتیب فضای بین‌غشایی اسیدی‌تر و فضای



شکل ۴۱-۱۴ شیب الکتروشیمیایی متشکل از شیب بارها ($\Delta\psi$) و غلظت پروتون (ΔpH) در عرض غشاء داخلی میتوکندری.

مسمومیت با سیانید

بیشترهای مختلف می‌باشد که اکسی‌هموگلوبین را با اکسیداسیون Fe^{2+} هموگلوبین به Fe^{3+} به متهموگلوبین تبدیل می‌کند. سپس متهموگلوبین (Fe^{3+}) از طریق ایجاد یک کمپلکس متهموگلوبین-سیانید، با سیتوکروم a_3 (Fe^{3+}) رقابت می‌کند. تحویر تیوسولفات موجب می‌شود تا سیانید با آنزیم رودانیز واکنش نموده و تولید تیوسانات غیرسمی کند. سیتوکروم c اکسیداز همچنین توسط منواکسید کربن (CO) که به شکل احیاء شده هم به اتصال می‌یابد و توسط H_2S مهار می‌شود.

۱. اگر سیانید هیدروژن یا حورودن سیانید پتاسیم منجر به مهار سریع
۲. به‌خیر انتقال الکترون میتوکندریایی در مرحله سیتوکروم اکسیداز
۳. سیانید یکی از قویترین و سریع‌العمل‌ترین سموم شناخته شده
۴. سیانید به Fe^{3+} هم a_3 در سیتوکروم c اکسیداز اتصال می‌یابد
۵. انتهای زنجیر انتقال الکترون را کاتالیز می‌کند. تنفس میتوکندریایی
وید انرژی متوقف شده و سریعاً مرگ سلولی حادث می‌شود. مرگ در
۶. سی-سی-سی به خصوص در سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد.
۷. سیانید به‌خصوص در صورت تشخیص سریع مسمومیت، بحر-

یکسی قیایی تر می‌شود، به‌طور همزمان، سمت خارجی غشاء بار مثبت بیشتری پیدا
کند و سمت ماتریکسی منفی تر می‌شود تا یک شیب بار الکتریکی به وجود آید، زیرا
۱. جنبه حینی جبرانی برای یون با بار منفی وجود ندارد.
۲. در هنگام انتقال دو الکترون از NADH به O_2 ، حدود 10 پروتون در عرض غشاء پمپ
می‌شوند. شیب الکتروشیمیایی به‌وجود آید (شکل ۱۴-۲۰ را ببینید). انرژی آزاد کل حاصل
۳. سی-سی-سی و پمپ‌ها در عرض غشاء می‌تواند معادله زیر محاسبه شود
۴. در Z میزان مطلق بار، R ثابت فارادی و ψ پتانسیل غشایی است.

$$\Delta G^0 = 2.3RT\Delta pH + ZF\psi$$

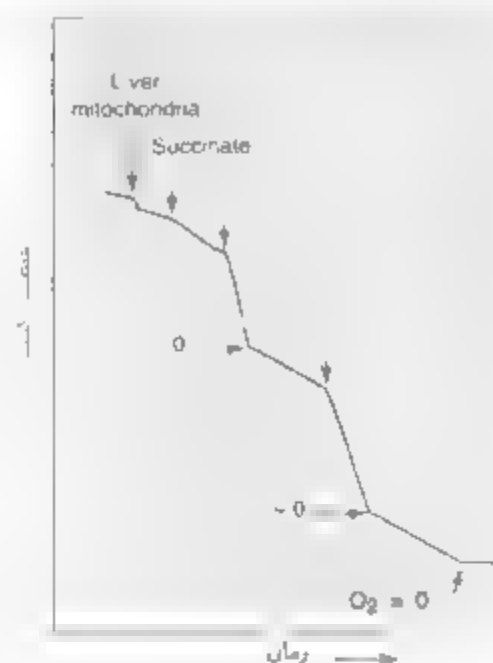
در میتوکندری‌هایی که تنفس فعال دارند، تغییر pH مشاهده شده در عرض غشاء
برای 10^{-1} واحد pH می‌باشد که معادل پتانسیل غشایی $70 - 150$ mV است. لذا
 ΔG^0 تقریباً برابر 200 kJ بری جابه‌جایی $10 H^+$ در عرض غشاء طی انتقال الکترون‌های
NADH به O_2 محاسبه می‌شود. این ΔG^0 را همچنین می‌توان از تفاوت در پتانسیل‌های
تئوریک استاندارد این جفت ردوکس محاسبه کرد. ΔG^0 جفت‌های ردوکس NADH و
 O_2 به 219 kJ/mol می‌باشد (قسمت ۶-۱۴) که نشان می‌دهد انرژی انتقال الکترون
محک مؤثری در پتانسیل الکتروشیمیایی تسخیر می‌شود. انرژی ذخیره شده در شیب پروتونی
و جاری و شیب الکتروشیمیایی که نیروی محرک پروتونی^۱ نیز نامیده می‌شود، سترز ATP
۱. حرکت پروتون‌ها در جهت شیب الکتروشیمیایی از طریق ATP ستارز را با مکایسمی
ممکن می‌سازد که بعداً در این قسمت مورد بحث قرار خواهد گرفت.

حمت شدن سترز ATP با انتقال الکترون

سرعت مصرف ATP سرعت سترز ATP در میتوکندری‌ها را تنظیم می‌کند که به نوبه

1 Proton motive force

حدود تنظیم‌کننده سرعت انتقال الکترون است. همان‌طور که براساس تجربه نشان داده شده در شکل ۱۴-۴۲ شرح داده شده است، حفت شدن سنتز ATP با انتقال الکترون توسط شیب الکتروشیمیایی حاصل می‌شود. سرعت انتقال الکترون براساس سرعت مصرف O_2 توسط یک سوسپانسیون از میتوکندری‌های کبدی، تنها بعد از افزودن یک دهنده الکترونی (سوکسینات در این تجربه) و ADP (یک گیرنده فسفات) به علاوه فسفات P_i اندازه‌گیری شد. تبدیل تمامی ADP اضافه شده به ATP سبب برگشت سرعت به میزان قبل از افزودن ADP می‌شود. لذا سرعت انتقال الکترون، یا مصرف O_2 ، قویاً با سنتز ATP جفت می‌شود. شیمیوسمز^۱ به راحتی این ارتباط را توجیه می‌کند که گاهی به آن کنترل تنفسی گفته می‌شود. وقتی سلول نیاز پایینی به انرژی دارد، ATP تجمع یافته و شیب پروتونی برای سنتز ATP مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. بزرگی شیب پروتونی افزایش یافته تا اینکه انرژی مورد نیاز برای پمپ پروتون‌ها در عرص غشاء و در شیب الکتریکی موجود بربر با انرژی آزاد شده در هنگام انتقال الکترون‌ها از NADH به O_2 شود. در این زمان، ما رسیدن به تعادل، انتقال الکترون در عرص غشاء متوقف می‌شود. در سلول‌هایی که از ATP استفاده می‌کنند، تجمع ADP منجر به تحریک ATP سنتز می‌شود. در حالی که ATP سنتز می‌شود، بزرگی شیب پروتونی با حرکت پروتون از میان ATP سنتز جهت تأمین انرژی مورد نیاز سنتز ATP، کاهش می‌یابد. در نتیجه، فشار معکوس پروتون بر روی رجیر انتقال الکترون کاهش می‌یابد افزایش سرعت انتقال الکترون از طریق این رجیر، اکسیداسیون NADH را تحریک می‌کند و سبب تولید NAD^+ می‌شود. افزایش غظت NAD^+ همراه با افزایش غظت ADP در سلول‌هایی که به‌طور فعالی ATP را مصرف می‌کنند، سبب تحریک واکنش‌های چرخه TCA و اکسیداسیون اسید چرب می‌شود. به این طریق، نیاز به ATP در سلول به‌طریق هماهنگ، سرعت جریان الکترون از میان رجیر انتقال الکترون و واکنش‌های چرخه TCA و اکسیداسیون اسید چرب را تنظیم می‌کند.



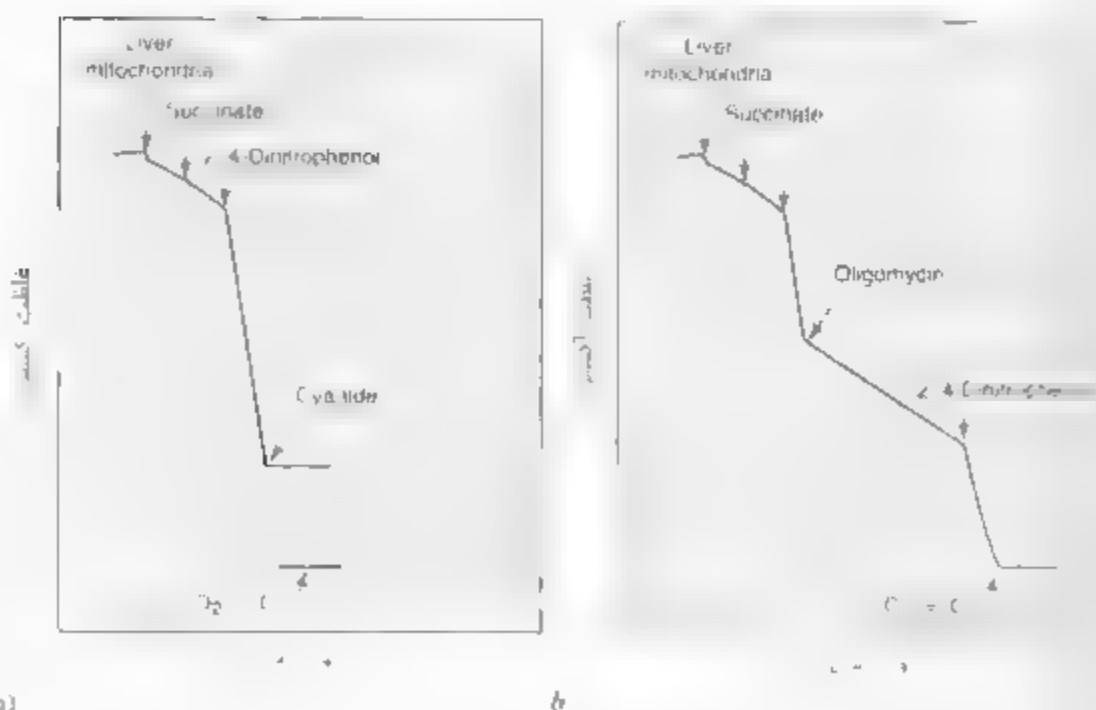
شکل ۱۴-۴۲ نمایش جفت شدن انتقال الکترون با فسفوریلاسیون اکسیداتیو در یک سوسپانسیون میتوکندری‌های کبدی. در یک محیط حاوی P_i افزودن ADP سبب تحریک انتقال الکترون می‌شود که به صورت برداشت اکسیژن اندازه‌گیری می‌شود. این ر کنترل تنفسی گویند.

نسبت‌های P/O برای انتقال الکترون میتوکندریایی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو

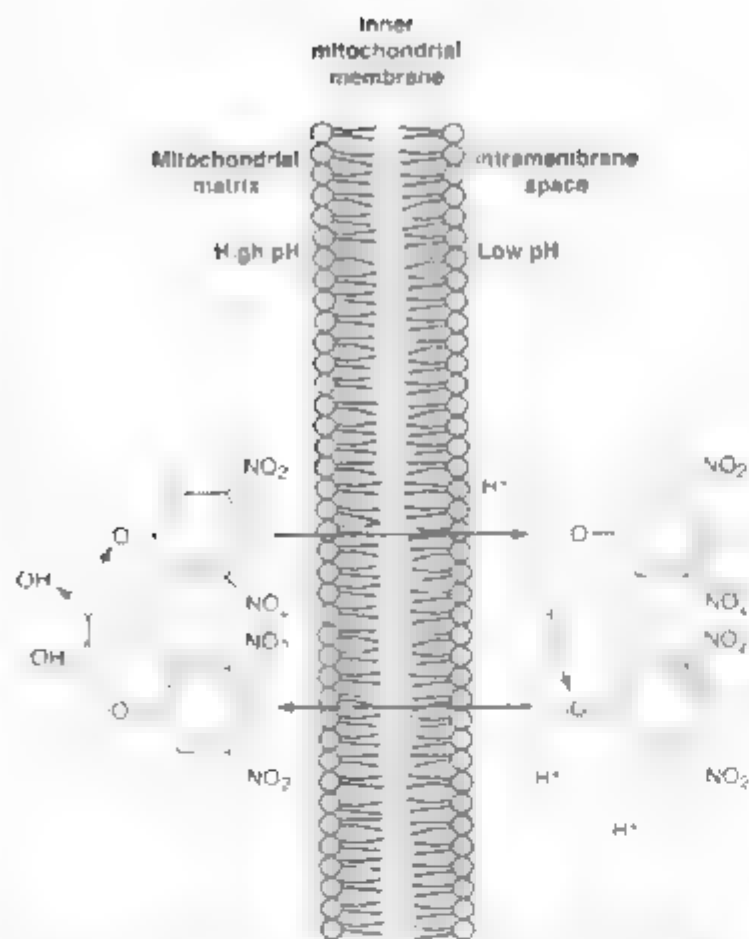
نسبت P/O (فسفات قرارگرفته در داخل ATP به ازاء اتم‌های O_2 مصرف شده) معیاری از تعداد ملکول‌های ATP نوپیدی در هنگام انتقال دو الکترون از میان تمامی یا قسمتی از رجیر انتقال الکترون می‌باشد. به‌طور کلاسیک، قبلاً معتقد بودند نسبت P/O برای انتقال دو الکترون از سوبستراهای مرتبط با NADH تا O_2 برابر ۳، برای سوکسینات تا O_2 برابر ۲ و برای سیتوکروم c احیاء شده به O_2 برابر ۱ می‌باشد. این نسبت‌های P/O مطرح می‌کردند به ازاء انتقال الکترون از میان هر کدام از کمپلکس‌های I، III و IV پمپ‌کننده پروتون، یک ATP تولید می‌شود. هرچند با توجه به اینکه محاسبات اخیر نشان داده‌اند که طی انتقال دو الکترون از NADH به O_2 ، ۱۰ پروتون از عرص غشاء میتوکندری پمپ

می شود، در حالی که برای سنتز یک ATP و انتقال آن از عرض غشاء نیاز به چهار پروتون - - سولاتی در خصوص نسبت های واقعی P/O مطرح گردید. این استوکیومتری های - - بی منجر به نسبت P/O محاسبه شده ۲.۵ شد. در حقیقت، با اندازه گیری های تحریکی - - حیرت منگص شده است نسبت P/O برای سویسترهای مرتبط با NADH حدود ۲.۵ و - - ری سوکیات حدود ۱.۵ می باشد.

تربت جداکننده ها و مهارکننده های سیستم انتقال الکترون - فسفریلاسیون اکسیداتیو - - متعاده از مواد شیمیایی با جداکننده ها^۱، نظیر ۴،۲-دی نیتروفل و کربونیل سیانید پارا- - نری فلورو متوکسی فیل هیدرژین، می توان انتقال الکترون و سنتز ATP را از یکدیگر جدا - - نمود. بعد از افزودن یک جداکننده به یک سوپانسیون از میتوکندری های کندی که شدیداً - - تحت شده هستند و میزان برداشت پایین O₂ را دارند، یک افزایش سریع در میزان مصرف - - O₂ مشاهده می شود (شکل ۴۳-۱۴). از انجایی که انتقال الکترون از سنتز ATP جدا - - می شود، انتقال الکترون ممکن است بدون سنتز ATP ادامه یابد. جداکننده ها اسیدهای - - ضعیف آنگریزی هستند که یک پروتون را در فضای بین غشایی برداشت می کنند که در - - نسبت به تری ها به دلیل یکان یکترونی معادل سنتز می باشد. این جداکننده های به تریه - - نه پییدوست هستند، سریعاً به دخیل می کشند و به دلیل این خاصیت، در این محل - - پروتون را از دست می دهند که در - - نسبت پروتون پذیر می باشد. همان طه که در شکل - - ۴۳-۱۴ دیده شده است، به دلیل این نسبت، تری می تواند به طور کامل از پس برده و - - سنتز ATP متوقف گردد.



شکل ۴۳-۱۴ مهار و جداسازی فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری های کبدی. (a) افزودن جداکننده ۴،۲-دی نیتروفل با اربین بردن شیب پروتونی، سبب تحریک سرعت برداشت اکسیژن می شود افزودن سیانید مانع برداشت اکسیژن می شود (b) تحریک برداشت اکسیژن توسط ADP به واسطه اولیگومایسین مهار می شود که مسدودکننده حرکت پروتون ها از میان F₀ کمپلکس ATP سیار است افزودن جداکننده ۴،۲-دی نیتروفل همراه با برداشت اثر مهدری اولیگومایسین (a) و تحریک سرعت برداشت اکسیژن است.



• کل ۲۴ ۱۰ فعالیت حداکثر ۴۲ دی سروهیل به عنوان یک یونیفور پروتونی که pH را در دو سمت غشاء داخلی میتوکندری معادل می‌سازد ۴۰ دی سروهیل سد جفتی است که یک پروتون را بین غشایی (سمت P غشاء) که غلظت پروتونی بالایی دارد برداشت کرده و آن را در عرض غشاء به سمت ماتریکس (سمت N غشاء) حمل می‌کند که در آنجا به دلیل غلظت پایین پروتون آزاد می‌شود.

همان‌طور که در شکل ۱۴-۴۳b نشان داده شده است، افزودن اولیگوماپسین به عنوان مهارکننده ATP سنتاز، به میتوکندری‌هایی که تنفس فعالی در حضور ADP دارند، برداشت O_2 را مهار می‌کند. اولیگوماپسین سنتز ATP را با مهار حرکت پروتون‌ها از میان ATP سنتاز مهار می‌کند. از آنجایی که سنتز ATP و جریان الکترون شدیداً با یکدیگر جفت شده می‌باشند، همان‌طور که در خصوص کنترل تنفس مورد بحث قرار گرفت، تجمع پروتون‌ها در فضای بین‌غشایی تقریباً به‌طور کامل انتقال الکترون را متوقف می‌سازد. افزودن بعدی ۴،۲-دی‌پیتروفل که شیب پروتونی را از بین می‌برد، منجر به یک افزایش سریع در سرعت برداشت O_2 می‌شود، زیرا انتقال الکترون از سنتز ATP جدا شده است.

ATP سنتاز

ATP سنتاز یا کمپلکس V که در غشاء داخلی میتوکندری پستانداران، مخمرها و قارچ‌ها و در غشاء سیتوپلاسمی باکتری‌ها قرار دارد، سنتز ATP را با استفاده از انرژی شیب پروتونی در هنگام جریان پروتون از میان ATP سنتاز کاتالیز می‌کند. ATP سنتاز متشکل از دو

جهش در این اسپاراتات به اسپارازین سب توقف پمپ پروتون می شود. جهش در ریشه های باردار همچنین نقش زیرواحد α دومین F_0 در حرکات پروتونی را نشان می دهد. در حالی که به نظر می رسد زیرواحد β در اتصال دومین F_1 به F_0 نقش دارد. دومین F_0 موجود در میتوکندری ها حاوی زیرواحدهایی است که همولوگوس زیرواحدهای α و β و ϵ آنزیم *E. coli* می باشد؛ هرچند، زیرواحدهای دیگری نیز وجود دارند.



سنتز ATP بر روی F_1

مکانیسم اتصال-تغییر مطرح می کند که سه زیرواحد β هر کدام کوئورماسیون متفاوتی را اتخاذ می کنند که طی کاتالیز تغییر می کند و طی کاتالیز نهایی یک زیرواحد به عنوان جایگاه کاتالیتیک عمل می کند. همان طور که در شکل ۱۴-۵۱ شرح داده شده است، یک زیرواحد کوئورماسیون بار (O) با تمایل پایین برای لیگاند ها را دارد و حالی است. زیرواحد دوم یک کوئورماسیون شست (Ia) با تمایل پایین به لیگاند ها دارد و غیرفعال می باشد. در حالی که زیرواحد سوم یک کوئورماسیون سخت (T) دارد که حالت باردار را نگه می دارد و به عنوان یک جایگاه فعال می باشد. برحسب این مدل، سنتز ATP بر روی زیرواحد β در کوئورماسیون T رخ می دهد. طی کاتالیز، ADP و P_i به زیرواحد β با کوئورماسیون T اتصال می یابند. انرژی حاصل از عبور پروتون ها از میان F_0 به F_1 منجر به تغییرات کوئورماسیونی زیر می شود: جایگاه T حاوی ATP به کوئورماسیون O همراه با آزادسازی ATP تغییر می یابد، جایگاه Ia به کوئورماسیون T تغییر می یابد که همراه با سنتز ATP است، و جایگاه O به کوئورماسیون Ia تغییر می کند که به ADP و P_i اتصال می یابد. براساس این مدل، انرژی آزاد شده حاصل از انتقال الکترون به صورت یک شیب پروتونی حفظ می شود که تغییرات کوئورماسیونی در ATP سنتز را به وجود می آورد که خود منجر به اتصال سوبستراها، سنتز ATP بر روی آنزیم و آزادسازی محصول ATP می شود.

سنتز ATP بر روی F_1

مکانیسم سنتز ATP توسط F_1 از آزمایشات تبادل ایزوتوپ مشخص شده است: این آزمایشات نشان دادند که در حضور مقادیر استوکیومتری ADP، ATP و فسفات معدنی همراه با F_1 ایروله، واکنش اساساً در تعادل بوده و یک ΔG° نزدیک به صفر دارد. این واکنش نوعی

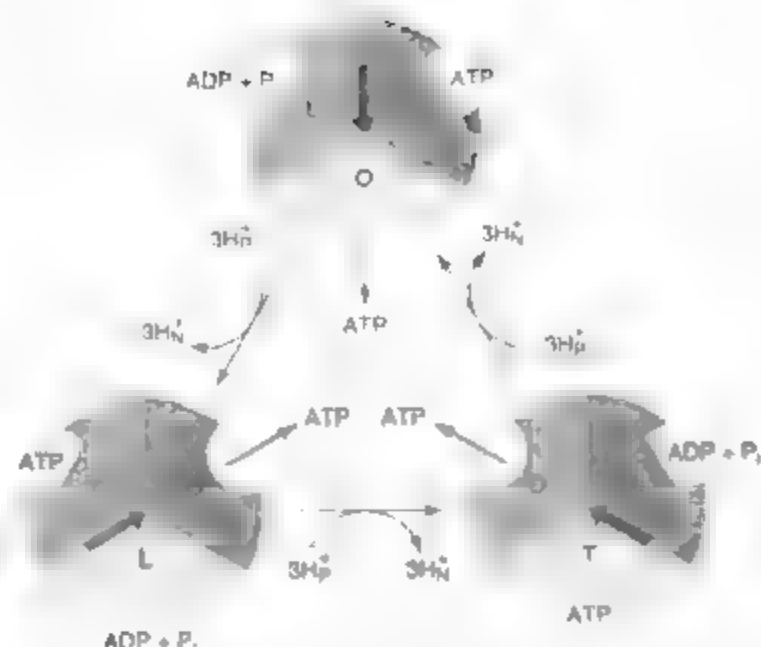


حتی در غیاب یک شیب پروتونی، به راحتی پیشرفت می کند. این نتیجه نشان داد که سنتز ATP توسط F_1 صرفاً به غرض از آزادسازی انرژی در اتصال ATP به P_i نیست. این امر به معنای خود بر روی زیرواحدهای β است. F_1 صرفاً به حرکت پروتون ها در F_0 بستار بود. بر همین اساس، مطرح شد که انرژی آزاد شده در هنگام حرکت پروتون ها در عرض غشاء منجر به یک تغییر کوئورماسیونی در ATP سنتز می شود که نتیجه آن آزادسازی ATP دارای اتصال محکم به یک زیرواحد β ، اتصال ADP و P_i به زیرواحد دوم β با یک کوئورماسیون شست، و کشاندن زیرواحد سوم β به کوئورماسیون سخت می شود که در آن سنتز ATP رخ می دهد (شکل ۱۴-۴۷ و یک نگاه دقیق تر ۱۴-۳ را ببینید).

مکانیسم سنتز ATP

تعمیک ساختمان کریستالی F_1 یک دیدگاه برجسته در خصوص کوئورماسیون های مربوط به زیرواحدهای مختلف β برای مدل اتصال-تغییر فراهم کرده است که در یک نگاه دقیق تر ۱۴-۳ شرح داده شده است. در این ساختمان کریستالی، زیرواحدهای α و β یک درمیان، دگمه F_1 را می سازند که در آن تک زیرواحد γ نه مرکزی را در مرکز F_1 به وجود می آورد (شکل ۱۴-۴۸a و b). برحسب وجود سوبسترا، هر زیرواحد β یک کوئورماسیون مختلف دارد. بر همین اساس، F_1 کریستالیزه شده در حضور ADP و آللوک غیرقابل هیدرولیز ATP، اتصال آللوک ATP را به زیرواحد β ، اتصال ADP به زیرواحد دوم β و یک زیرواحد سوم β خالی را آشکار نمود (شکل ۱۴-۴۸c).

مدل تولیدی برای سنتز ATP که مطرح شده است این است که پروتون ها از میان

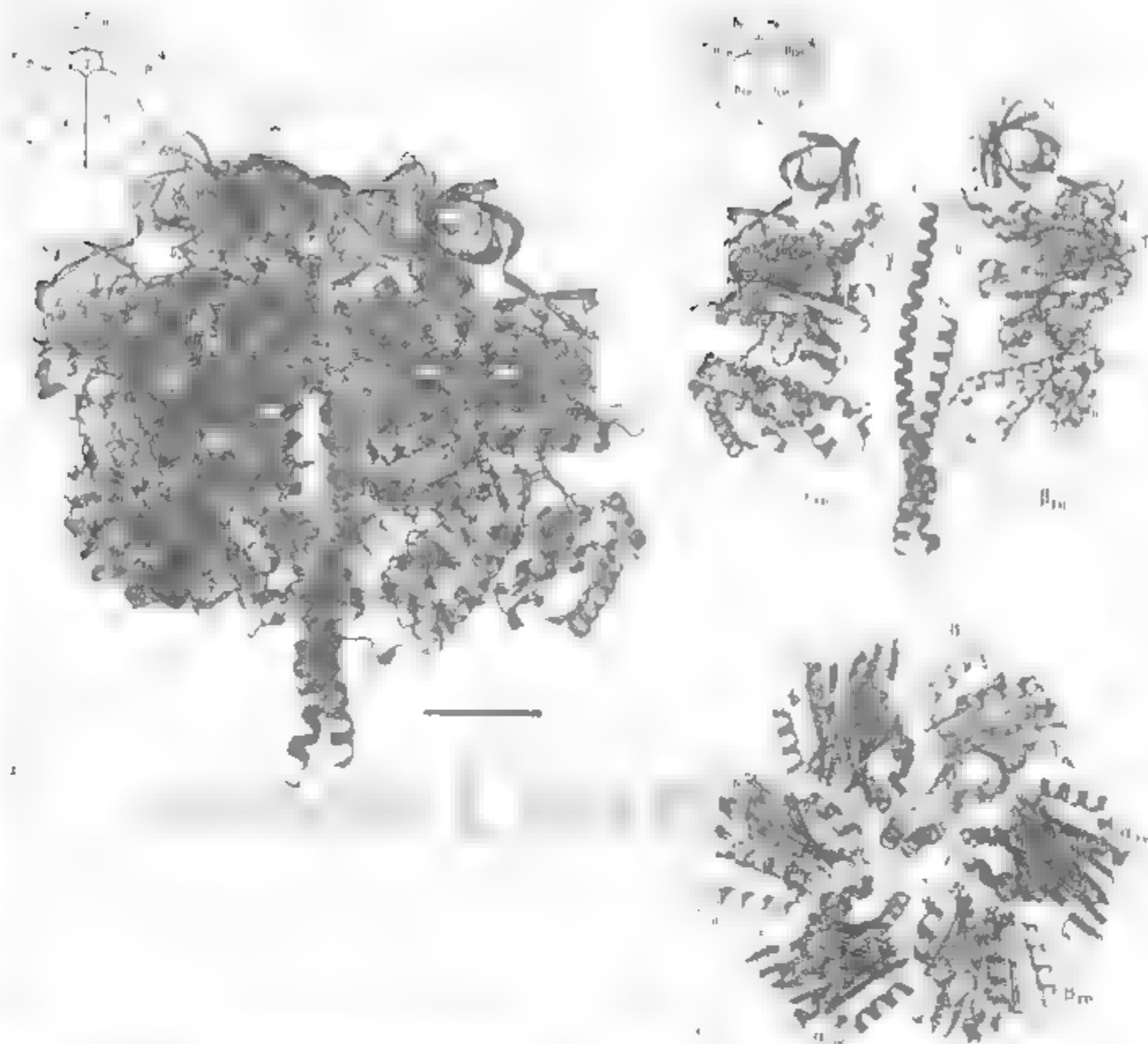


۴۷-۱۴ مدل تغییر اتصال برای سنتز ATP توسط ATP سنتاز. هر زیرواحد β یک جایگاه اتصال به یکسوسه آدیسی غیریکسان دارد. در هر زمان، یکی از این زیرواحدهای β در کوپورماسیون T (سخت) اتصال محکم به ATP دومی یا کوپورماسیون L (سخت) با اتصال شست به ADP و P_i و زیرواحد سوم -کوپورماسیون O (بار) بدون اتصال به نوکلئوتید می باشد. شیب پروتونی موجب چرخش زیرواحد γ شده مرکزی می شود که به طور متوالی با هر کدام از این زیرواحدهای β تماس برقرار می کند که نتیجه آن یک مسیر کوپورماسیونی تعاونی تبدیل کننده جایگاه T به جایگاه O برای آزادسازی ATP جایگاه L به جایگاه T می باشد.

تند با اتصال به ریشه های اسیدی آمینو اسید حفظ شده در زیرواحد a از F_0 جریان می یابد. سپس پروتون ها به یک ریشه اسید آمینه حفظ شده موجود در زیرواحد c اتصال می دهند و سبب چرخش حلقه زیرواحدهای c متصل به زیرواحدهای γ و ϵ می شود. با اتصال سببی نوینی زیرواحد γ به هر کدام از زیرواحدهای β ، این حرکت زیرواحد γ سبب ایجاد حرکت کوپورماسیونی در زیرواحدهای β می شود. زیرواحدهای a و b دوم F_0 به همراه زیرواحد δ دوم F_1 ، قسمت ثابتی را به وجود می آورند که زیرواحدهای α و β را در محیط های مختلف قرار می دهد، در حالی که زیرواحدهای γ و c موتور حرکتی را به وجود می آورند (برای شواهد تجربی این مکانیسم فرضی، یک نگاه دقیق تر ۴-۱۴ را ببینید).

۱۴ • غشاء داخلی میتوکندری حاوی سیستم های انتقال سوپسترا است

در حقیقت که غشاء خارجی مانعی برای عبور سوپستراها یا ملکول های نوکلئوتیدی مورد نظر در متابولیسم انرژی نیست و یا مانعی کوچکی است، غشاء داخلی سبب محدودیت تردد سوپستراها، ترکیبات وسط و نوکلئوتیدهایی می شود که قادرند به داخل ماتریکس انتشار یابند. سیستم های انتقالی مختلفی در میتوکندری شرح داده شده اند (شکل ۲۹-۱۴)، برخی از این سیستم ها کاملاً شناخته شده هستند. این سیستم های انتقالی حرکت انتخابی



با پروتئین ۱ مرکز، به مرکز بود پروتئین‌ها هستند که ساخته شده در ۵ یک می. سده ۱۱ به ۱۲ پروتئین کمپلکس F_1 که همان می دهد پروتئین‌های ۱ و ۲. در همان پروتئین مرکزی را اضافه کرده اند.

سکال ۴۸ ۱۴ کمپلکس ATP-ساز میتوکندریایی که همان جایی ساخته می. کمپلکس ۴ اسیدها از ساختمان کریستالی سه پروتئین ۱۲، ۱۳ و سه پروتئین ۱۲ به صورت یک در می. در طرف بدنه مرکزی پروتئین ۱ آبی قرار دارند (b) نمای جانبی پروتئین F_1 که در آن دو پروتئین α و β برداشته شده اند.

سویستراها و ترکیبات واسطه مختلف را در دوسوی غشاء داخلی میتوکندری تسهیل می کنند. از طریق این انتقال دهنده ها، سویستراهای مختلفی می توانند در ماتریکس تجمع یابند، زیرا این انتقال دهنده ها می توانند سویسترا را در برابر یک شیب غشایی انتقال دهند.

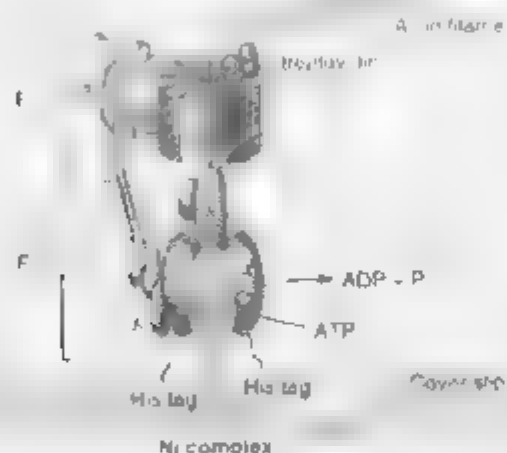
انتقال نوکلئوتیدهای آدنینی و فسفات

تدویم ستر ATP در ماتریکس میتوکندری به ۱۱ به ۱۲ ADP نوپیدی در هنگام و کش های مصرف کننده - انرژی از عرص غشاء داخلی میتوکندری و به داخل ماتریکس برای تبدیل به ATP دارد. برعکس، ATP ی که تازه ساخته شده است می بایست دوباره در عرص

ساختار تجربی برای چرخش زیرواحدهای γ و c توسط ATP سنتاز

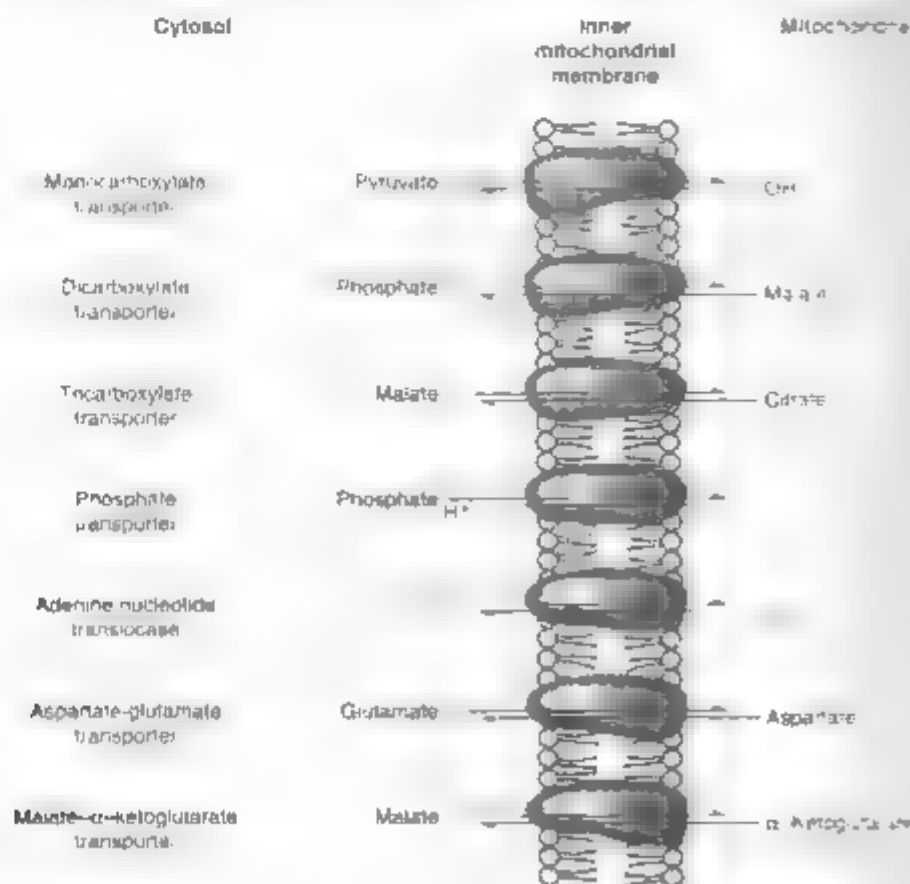
کمپلکس کامل F_1/F_0 انجام شدند که در آنها چرخش کمپلکس زیرواحدهای c ، همراه با زیرواحد γ با اکتین فلورسنت متصل به یک زیرواحد c نشان داده شد تحت هر دو شرایط آزمایش، حرکت روتور پیوسته بود، بلکه طی مراحل مجاری به اندازه حدود 120° انجام می شد که موفق با حرکت مرحله به مرحله زیرواحد γ از یک زیرواحد c به دیگری است. ATP سنتاز کوچکترین موتور مولکولی شناخته شده است.

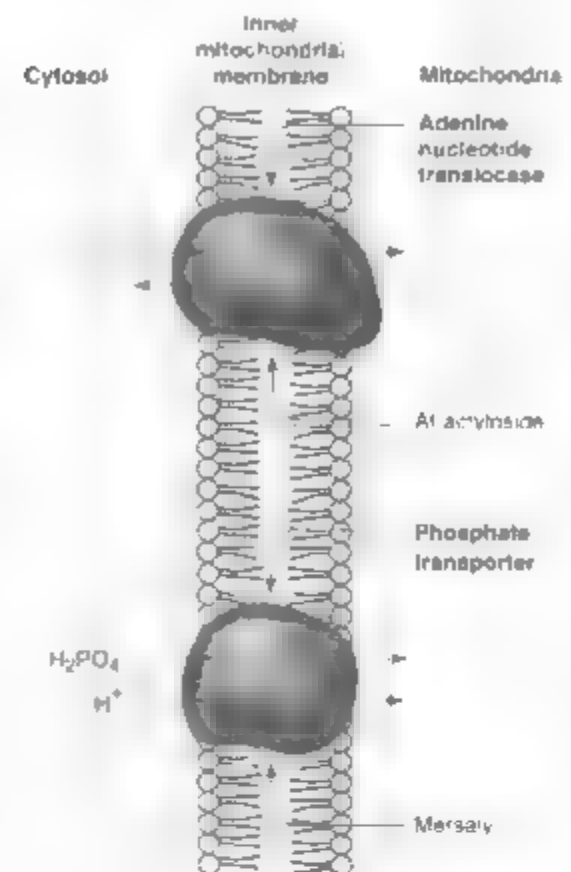
تغییر پیش‌پیش می‌کند که زیرواحد γ می‌بایست طی ستر در جهت مخالف حرکت پروتونی شود. چرخش زیرواحد γ یک زیرواحد F_1 با اتصال یک پلیمر اکتین فلورسنت به زیرواحد γ نشان داد شد که در آن زیرواحدهای $\alpha\beta$ بر روی یک اسلاید میکروبی ثابت شده بودند (شکل را ببینید). چرخش زیرواحد γ است با افزودن ATP مشاهده شد. آزمایشات مشابهی با استفاده از



می‌تواند توسط رشته‌های هیستونیدی که به طریق ژنتیکی در انتهای آمینوی c مهندسی شده است، به یک لایه پوشیده از نیکل متصل می‌شود که اتصال کووالان به زیرواحدهای c دارد. اتصال بسیار محکمی با پروتئین می‌برقرار می‌کند که اتصال کووالان به فیلمان اکتینی حاوی یک پروپ دارد افزودن ATP که توسط ATPase قسمت F_1 هیدرولیز می‌شود. چرخش فیلمان اکتین در یک جهت است که چرخش زیرواحد c و F_0 را می‌کند آزمایش‌های اولیه که در آنها فیلمان اکتین به زیرواحد γ اتصال داده شد که زیرواحد γ نیز می‌تواند بچرخد احتمالاً به زیرواحد γ و c به صورت یک واحد می‌چرخد.

شکل ۴۹-۱۴ انتقال دهنده‌های میتوکندریایی متابولیک





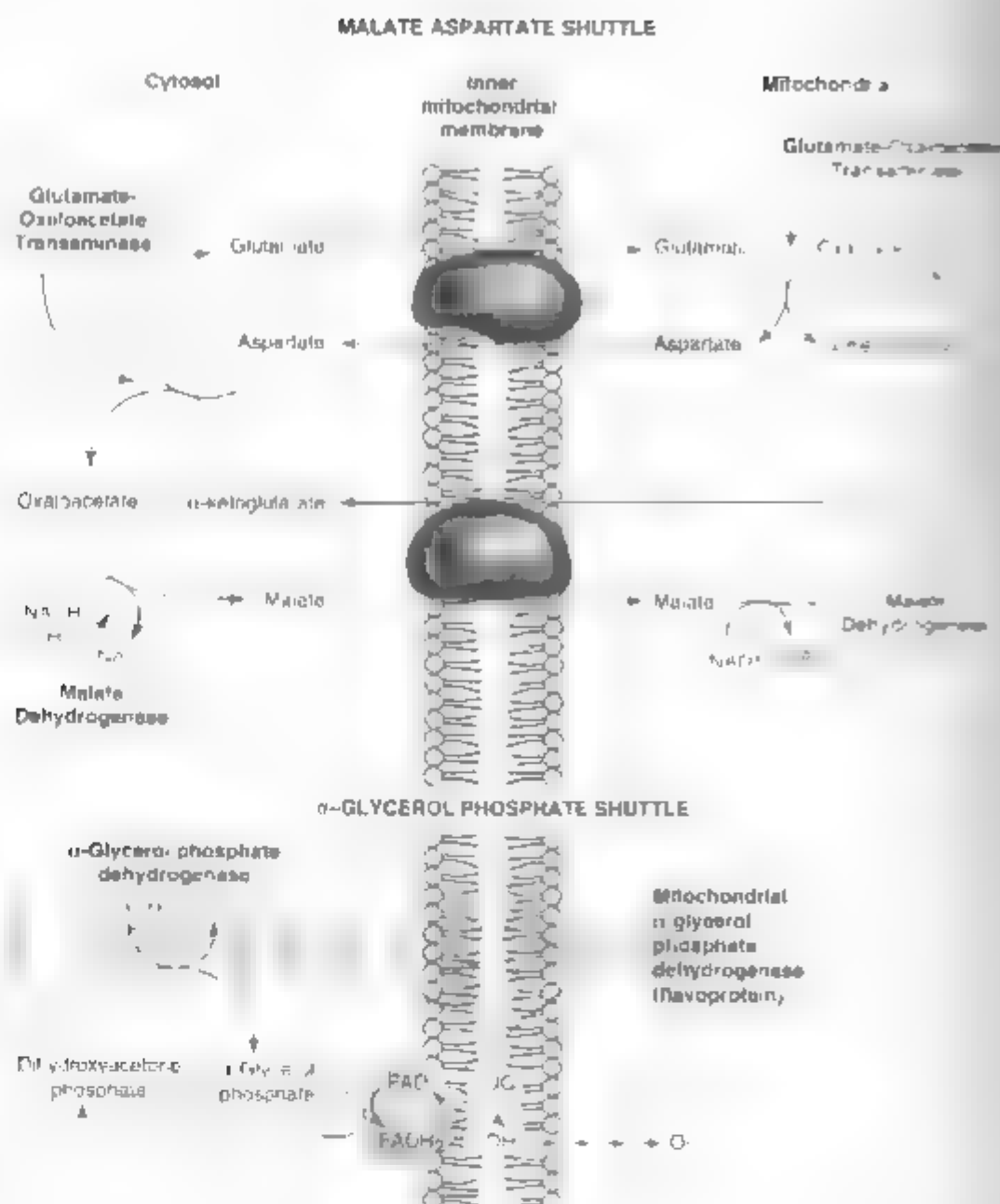
شکل ۵-۱۴ ترانس لوکاز نوکلئوزید آدنینی و انتقال-
دهنده فسفات

غشاء داخلی میتوکندری و به داخل سیتوزول انتقال داده شود. انرژیهای انرژی سلول را برطرف کند. این تبادل نوکلئوتیدهای دبی آندوست شدیداً باردار توسط یک آدنین نوکلئوتید ترانس لوکاز بسیار اختصاصی در غشاء داخلی انجام می شود (شکل ۵-۱۴). آدنین نوکلئوتید ترانس لوکاز یک همودیمر ۳۰ kDa است که تبادل ATP با ADP را با نسبت ۱:۱ انجام می دهد. وجود یک جایگاه اتصال به نوکلئوتید بر روی انتقال دهنده مطرح می نماید که این انزیم طی فرایند انتقال خود به طور متناوب به سمت ماتریکس یا فضای بین غشایی تغییر وضعیت می دهد. ATP تازه سنتز به ترانس لوکاز در ماتریکس اتصال یافته که بعداً کوئومورماسیون خود را به سمت سیتوزول تغییر می دهد، جایی که ATP برای تبادل به ADP آزاد می شود. سپس این ترانس لوکاز دوباره تغییر کوئومورماسیون داده تا جایگاه اتصال به نوکلئوتید حاوی ADP را به سمت ماتریکس برگرداند. برخلاف این مشاهدات که هر دو نوکلئوتید ATP و ADP با یک تمایل به جایگاه اتصال متصل می شوند، این ترانس لوکاز حرکت رو به خارج ATP و رو به داخل ADP را مساعدت می کند. این موضوع را می توان این طور توجیه نمود که در pH ۷، ADP سه بار منفی دارد، در حالی که ATP دارای چهار بار منفی است. لذا تبادل یک ATP با یک ADP منجر به حرکت رو به خارج یک بار منفی می شود که معدل، متادل یک پروتون به داخل می باشد. پتانسیل غشایی که طی انتقال الکترونی برقرار می شود، در خارج مثبت می باشد که انتقال به خارج ATP که نسبت به ADP بار منفی بیشتری دارد را مساعدت می کند. این دین نوکلئوتید ترانس لوکاز با غلظت بالا، تا ۱۴٪ کل پروتئین، در غشاء داخلی وجود دارد. لذا، غیرمحتمل است که تبادل نوکلئوتیدهای آدینی در عرض غشاء میتوکندریایی اثر محدودکننده بر روی ستر ATP داشته باشد.

انتقال دهنده دکتی که برای مسیریلاسیون اکسیداتیو ضروری است، انتقال دهنده فسفات می باشد که فسفات سیتوزولی را به همراه یک پروتون به داخل ماتریکس انتقال می دهد (شکل ۵-۱۴). این هم انتقالی غیر وابسته به شیب پروتونی است، زیرا فسفات و پروتون ها به نسبت ۱:۱ انتقال داده می شوند. انتقال ADP و فسفات نیاز به کسر قبل توجهی از انرژی موجود در شیب الکتروشیمیایی تولیدی در هنگام انتقال الکترون دارد. لذا، نیروی محرک الکترونی انرژی مورد نیاز برای سنتز ATP توسط ATP سنتاز و همچنین برای برداشت دو سویشرای مورد نیاز را فراهم می سازد.

شامل های سویشرای اکسی و لانی های احیا کننده را در عرض غشاء داخلی میتوکندری انتقال می دهد.

نوکلئوتیدهای درگیر در واکنش های اکسیداسیون-احیاء سبولی (برای مثال، NAD^+ ، $NADH$ ، FAD ، $NADPH$ ، $FADH_2$ و کوآنزیم A) مسافت را در غشاء داخلی میتوکندری عبور نمی کند. لذا برای انتقال اکسی و لانی های احیاء کننده (برای

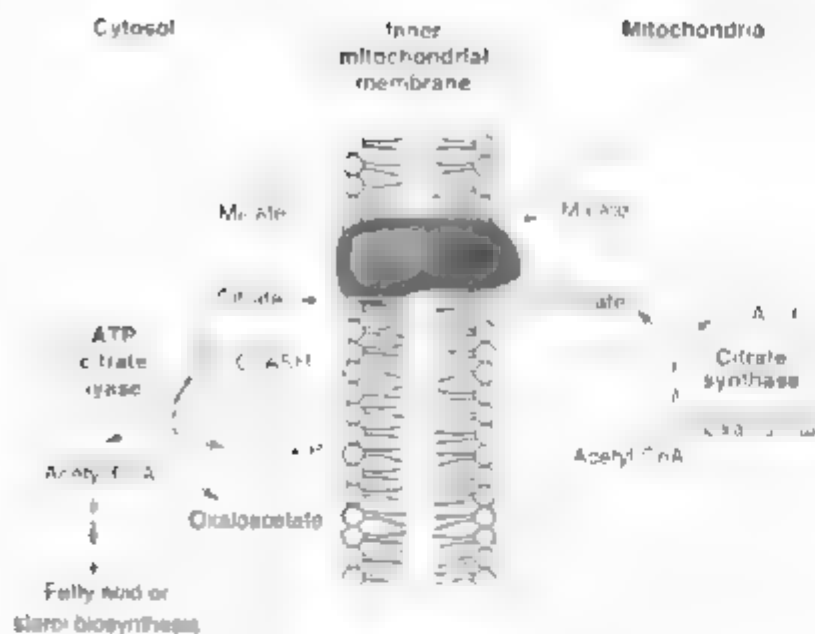


شکل ۵۱-۱۴ شاتل‌های انتقالی برای اکی‌والان‌های احیاء‌کننده

پروتون‌ها و الکترون‌ها) از سیتوزول به ماتریکس یا برعکس، نیاز به مکانیسم‌های پیوسته می‌باشد.

دو شاتل انتقال پیوسته در شکل ۵۱-۱۴ نشان داده شده‌اند. شاتل مالات-آسپارتات و شاتل α-گلیسرول فسفات در بافت‌های مختلفی برای حبابه‌هایی اکی‌والان‌های حبابه‌کننده از سیتوزول به ماتریکس جهت اکسیداسیون و تولید انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند. عملکرد این شاتل‌ها نیاز به آنزیم‌های مناسب موجود در دو سمت غشاء و وجود انتقال‌دهنده‌های مناسب در داخل غشاء داخلی میوکندری دارد.

در شاتل گلیسرول فسفات، دو گلیسرول فسفات دهیدروژناز، یکی در سیتوزول و دیگری در سمت خارجی غشاء داخلی میوکندری، همکاری دارند. NADH تولیدی در سیتوزول، به بی‌حیاء دی‌هیدروکسی‌امش فسفات به گلیسرول ۳- فسفات توسط ایزوزیم سیتوزولی معروف می‌شود این گلیسرول ۳- فسفات به نوبه خود توسط ایزوزیم میوکندریایی، یک



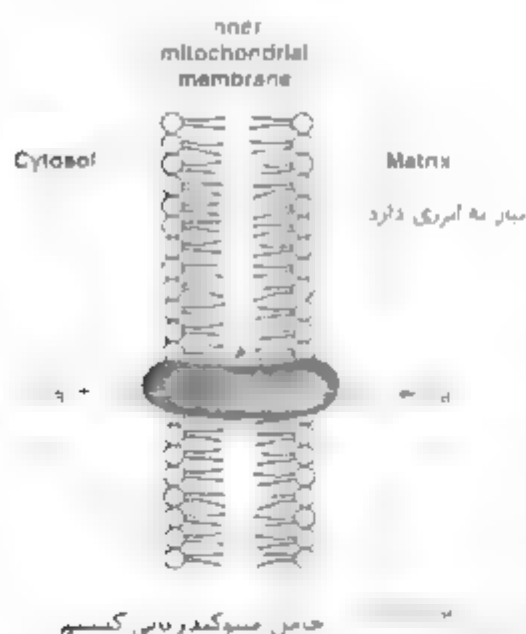
شکل ۵۲-۱۴ انتقال سبترات تولیدی در داخل میتوکندری به دهن سمورول که در اینجا به عنوان منبع سس کما برای پیوستن اسیدهای چرب و استرولها مورد استفاده قرار میگیرد.

فلاوپروتئین، اکسیده شده و تولید دی‌هیدروکسی استن فسفات و FADH_2 می‌کند که خود توسط ریجیر انتقال الکترون اکسیده می‌گردد.

[illegible]

واحد‌های اسبیل به صورت سسترات انتقال داده می‌شوند

عشاء داخلی میتوکندری انتقال دهنده‌ای برای استیل کوآ ندارد، ولی گروه‌های استیل از میتوکندری به سیتوزول انتقال داده می‌شوند که در این محل برای پیوستن اسید چرب و استرول مورد نیاز می‌باشد (شکل ۵۲-۱۴). استیل کوآ داخل میتوکندریایی توسط سیتو-سول استراز (CS) به سیترات تبدیل می‌شود. سیترات سپس به وسط میتوکندری - کربوکسیلات و در تبادل با مالات، به خارج میتوکندری منتقل می‌شود. سیترات سیتروولی به قیمت مصرف یک ATP توسط ATP-سیترات لیاز به استیل کوآ و اگرالواستات تبدیل می‌شود (ص ۹۲۰). مکابسم‌های شاتل سوپرترا در انتقال سوپسترها و ترکیبات واسطه مناسب در هر دو جهت از عرض عشاء داخلی میتوکندری طی دوره‌های فعال گلوکونئو- (ص ۸۳۹) و تولید اووره (ص ۱۰۱۸) فعال توسط کیند نقش دارند.



تشریفات های پستانداران، میتوکندری ها یک سیستم انتقالی برای جابه جایی Ca^{2+} در غشاء داخلی میتوکندری دارند. توزیع توابع مجدد مخازن Ca^{2+} داخل سلولی، مدول عضلانی، شقل عضوی، ترشح، و فعالیت هورمون ها اهمیت زیادی دارد. محوری Ca^{2+} در محل شبکه آندوپلاسمی (یا شبکه سارکوپلاسمی)، میتوکندری، و کدزی یافت شده است. مقداری از داخل Ca^{2+} سلولی به بوگنوتیدها، متابولیت ها، ی غشیی اتصال دارد، در حالی که بخشی از آن در محلول آزاد می باشد. غلظت سیترونی حدود $10^{-7} M$ می باشد، در حالی که بزرگی غلظت خارج سلولی حدقل 10^{-3} بیشتر می باشد. ورود Ca^{2+} به داخل میتوکندری توسط یک تک انتقال-سکال (۵۳-۱۴)، میکروسکوپی هم کابون^۱ سلول های زنده شواهد متقاعدکننده ی شده است که میتوکندری ها در غشاء غلظت Ca^{2+} سیترونی نقش دارند. میتوکندری ها بزرگ با شبکه آندوپلاسمی و شبکه سارکوپلاسمی قرار دارند. اتصال برخی به غشاء های سلولی منجر به آزادسازی اینورسول تریس فسفات (IP_3) از فسفاتیدس می شود که Ca^{2+} را از شبکه آندوپلاسمی (ص ۲۳) آزاد می کند. افزایش رودگذر Ca^{2+} به داخل میتوکندری، منجر به آزادسازی Ca^{2+} به داخل میتوکندری می شود. رت دهیدروژناز و α -کتوگلوکوتارات دهیدروژناز را تنظیم می کند. یکی از یخ بر هی بالای Ca^{2+} به داخل میتوکندری، بارشدن مغذی در غشاء خارجی است که به آزادسازی سیتوکروم c به داخل سیتوزول و فعال سازی آپوپتوز می شود.

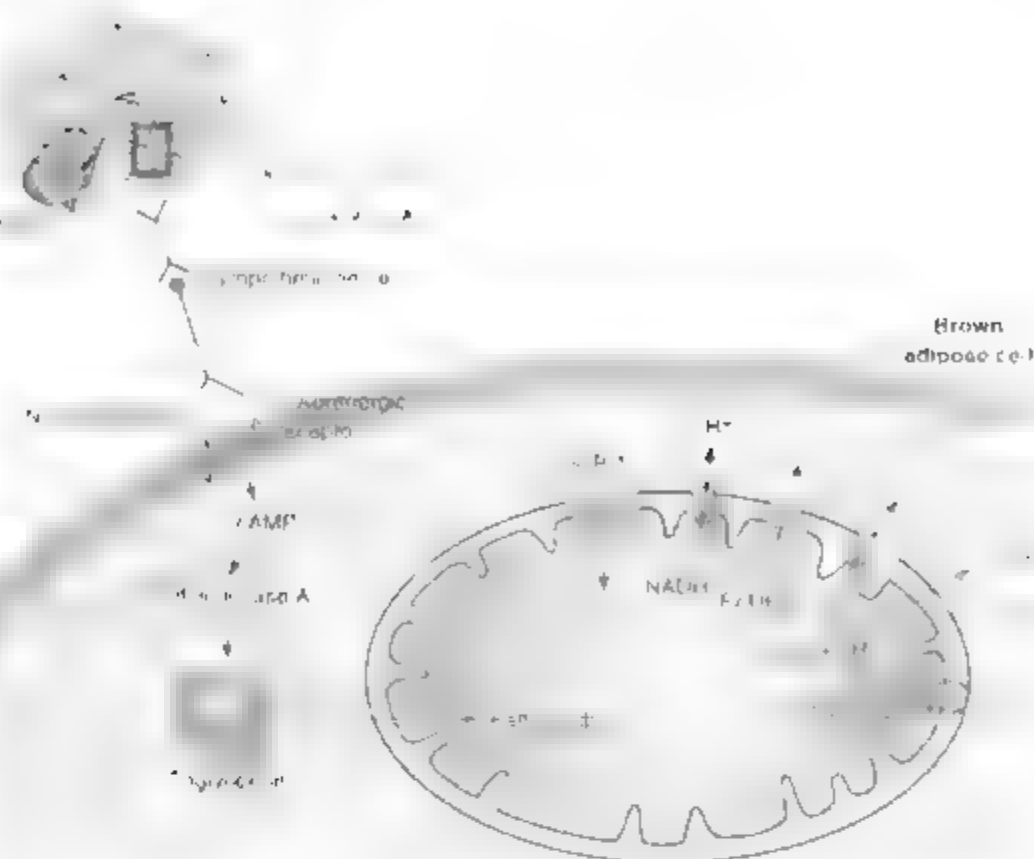
های جداکننده

جربی قهوه ای نقش مهمی در حرارت زایی بدون لرز^۲ در نوزادان و در حیوانات در حرارت زایی به واسطه غذا^۳ می کند. عامل اصلی در حرارت زایی به واسطه جربی قهوه ای، پروتئین جداکننده، UCP-1، است که منحصراً در غشاء داخلی رت باعث جربی قهوه ای وجود دارد. UCP-1 پروتون ها را به داخل ماتریکس میتوکندری می کشد و در جهت جدا سازی ستر ATP از انتقال الکترون عمل می کند (شکل ۵۴-۱۴). ستری از فعال سازی اعصاب سمپاتیک توسط معز در پاسخ به تماس با سرما حاصل سازی موژیایی نفرین را آزاد کرده که به نوبه خود به گیرنده های β -آدرنژیک خود بر روی غشاء های سلولی مربوط به سلول های جربی قهوه ای اتصال می یابد. این ل همراه با آزاد سازی cAMP و فعال سازی پروتئین کیناز A می باشد که لیپولیز را

1 Distribution redistribution
4 Diet induced thermogenesis

2 Contoc microscopy
5 Cold induced thermogenesis

3 Nonshivering thermogenesis



شکل ۱۴-۵۴ فعال‌سازی UCP-1 به‌واسطه نظامی با سرمای سرمی سبب آزادسازی نوراپی‌نفرین از سول‌های عصب سناپسی می‌شود. این نوراپی‌نفرین به گیرنده β -آدرنرژیک اتصال یافته و سبب فعال‌سازی لیبری می‌شود که تولید سدهای جوب آزاد می‌کند. اینها به محر به فعال‌سازی پروتئین هدایت‌کننده- پروتون UCP 1 می‌گردند.

حرکت می‌دهد. سبب می‌شود که پروتئین UCP-1 به‌واسطه

و به داخل ماتریکس نرمی گردد (شکل ۱۴-۵۴). معنهدید تحریریک شدن پروتون توسط اسیدهای جوب آزاد در نتیجه آزادسازی یک پروتون و گروه کربوکسیل اسید جوب آ می‌باشد. UCP-1 عضوی از خانواده انتقال‌دهنده مینوکندریایی است که شامل ادیسی نوکلئوتید ترانس لوکار و انتقال‌دهنده فسفات می‌باشد. ولی دارای یک معد اختصاصی برای انتقال پروتون‌ها به داخل ماتریکس است. تحریریک عرس گیرنده β -آدرنرژیک توسط نوراپی‌نفرین که به‌واسطه سرمای نقد می‌شود، محر به افزایش رونویسی ژن UCP-1، تحریریک بیوزر مینوکندریایی و هیپرپلازی بهایی نافه جربی قهوه‌ای می‌شود. در پستانداران بزرگ، نظیر مگ‌ها، گربه‌ها و پرایمات‌هایی نظیر انسان که خواب زمستانی ندارند، دجایر مجری جربی قهوه‌ای در زمان تولد وجود دارد. ولی در آدمه نمو کاهش می‌یابد.

چهار پروتئین جداکنده دیگر، شامل UCP-2، UCP-3، UCP-4 و UCP-5، با نوری مشابه UCP-1 در نافه‌های دیگری غیر از نافه جربی قهوه‌ای مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. وجود پروتئین‌های جداکنده نافه‌هایی به‌عبر عصبه سکسی، سبب تسریع در بررسی نقش احتمالی این پروتئین‌ها در مصرف انرژی و احتمالاً چاقی شده است. تکوین عوامل فارماکولوژیکی که بر روی پروتئین‌های جداکنده اثر می‌گذارند، به‌عنوان درمانی برای چاقی مطرح شده است. اخیراً مطرح شده است که پروتئین‌های جداکنده ممکن است مانع تشکیل گربه‌های واکنشگر اکسیژن در مینوکندری‌ها شوند.



نوروپاتی بینایی ارثی لیر (OMIM ۵۳۵۰۰۰)

بیماری میتوکندریایی که در سطح ملکولی شرح داده شده، نوروپاتی بینایی ارثی لیر (LHON) می باشد که از طریق مادر به وراثت می رسد و بر سیستم عصبی مرکزی، شامل اعصاب بینایی، اثر گذاشته و منجر به کوری یا شروع ناگهانی در ابتدای بزرگسالی به دلیل مرگ عصب بینایی می شود. تقریباً در تمامی خانواده ها، LHON حاصل تغییرات تک باری در ژن های میتوکندریایی کدکننده سه زیر واحد کمپلکس I (ND1، ND4 و ND6) می باشد که فعالیت NADH وابسته کسین اکسیدو ریوکتاز (کمپلکس I) را کاهش می دهد.

شدت بیماری های میتوکندریایی بستگی به میزان mtDNA جهش یافته موجود در یک سلول یا بافت خاص دارد و خود صدها یا هزاران میتوکندری

در هر سلول، امکان ایجاد نوع خاص توجه در میزان mtDNA جهش یافته در یک بافت در سطح توزیع تصادفی mtDNA - جهش یافته به سلول های دختر و در زمان تقسیم فراهم می سازد، بیماری که درصد پایینی از mtDNA را در بد، در ابتدای بزرگسالی دچار کوری یا شروع ناگهانی و سایر علائم شاخص LHON می شوند، بیمارانی که درصد بالاتر از mtDNA را دارند که در آن یک آللین حفظ شده توسط یک والین در ND6 جایگزین شده است، دچار بیماری شدیدی می شوند که با شروع رودرس ماهیجاری حرکتی عمومی، اختلال در تکلم و عقب ماندگی ذهنی مشخص می گردد.

Leber hereditary optic neuropathy



میوبانی های میتوکندریایی ناشی از جهش هایی در ژن های tRNA میتوکندریایی

جهش های نقطه ای در ژن های کدکننده ملکول های tRNA میتوکندریایی منجر به دو مورد از شایع ترین بیماری های میتوکندریایی می شوند که با آنسفالومیوباتی مشخص می گردند. جهش در ژن tRNA مربوط به لیزین منجر به فیبرهای قرمز حسن همراه با صرع میوکلونیک^۱ (MERRF) (OMIM ۲۵۴۰۰۰) می شود. علائم شامل میوکلونوس (انقباضات شوک مانند یک عضله یا گروهی از عضلات) و آتاکسی به همراه تشنج عمومی و میوباتی است. عضلات اسکلتی حاوی میتوکندری هایی با شکل غیرطبیعی است که در ساختمان های پاراکریستالی وجود دارند که ظاهر فیبرهای حسن (همانند شکل) و کاهش فعالیت سیتوکروم c اکسیداز را سبب می شوند. جهش در tRNA مربوط به لوسین منجر به آنسفالومیوباتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و فعالیت سبک - مانند^۲ (MELAS) (معمول ۵۴۰۰۰۰) می شود. عضلات اسکلتی حاوی فیبرهای قرمز حسن هستند، ولی فعالیت سیتوکروم c اکسیداز را دارند. شدت علائم براساس درصد mtDNA جهش یافته متفاوت است. بیماران با بیش از ۸۵٪ DNA جهش یافته، با علائم سیستم عصبی مرکزی نمایان می شوند و آنهایی که



۳۰-۵۰٪ DNA جهش یافته دارند، اغلب مبتلا به دیابت قندی و کری انتقالی از طرف مادر می شوند.

عوارض بیوشیمیایی هر دو این جهش های tRNA شامل اختلال در سبب سیتوکروم c اکسیداز منتهی به کاهش فعالیت کمپلکس I و سیتوکروم c اکسیداز می باشند.

1 Myoclonic epilepsy and ragged red fibers

2 Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like activity

بیگمتروزا (کاهش پاسخ شکیه)، کاهش شنوایی، آتاکسی (فعالیت عضلانی نامهارمک)،

به همراه بزرگی و اختلال در عضله قلب می شوند. اثرات مصر افزایش سن نیز ممکن است

مستلزم یک ترانزیشن گواپین به آدین در mtDNA بود که احتمال ایجاد جهش در اثر آسیب اکسیداتیو را مطرح می‌کند. به علاوه، در هر کدام از جهش‌های بدمعی یک گلیسین حفظ شده توسط یک ملکول بارداز بزرگتر جایگزین شده بود که ساختمان میتوکروم b را تغییر داده و سبب کاهش فعالیت کاتالیتیک کمپلکس bc₁ شده بود جهش‌های بی‌معی منتهی به تولید میتوکروم b ناقص (کوتاه) و جهش‌های همراه با حذف جهش بارهای ۴ و ۲۴ در mtDNA مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. این جهش‌های بی‌معی و حذفی اغلب منجر به عدم تحمل فعالیت شدید، اسیدوز لاکتیک در حالت استراحت و گاهی میوگلوبینوزی می‌شوند. برعکس اکثر جهش‌های mtDNA جهش‌هایی در ژن میتوکروم b مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که از مادر به ارث برسیده بودند. به علاوه، اکثر آنها در بافت‌های عضلانی بیان می‌شدند که مطرح می‌نماید - جهش‌ها از انواع پیکری هستند و طی

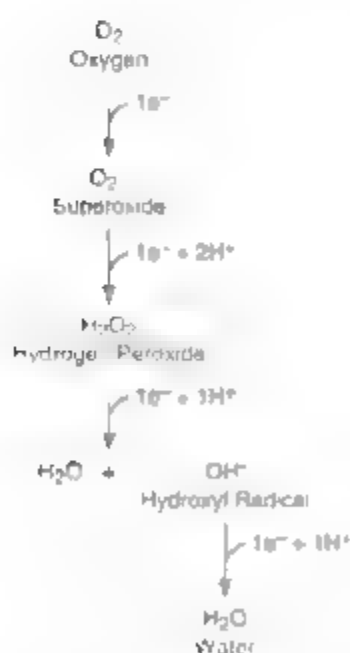
م تحمل فعالیت در مبتلایان به جهش در سینتوکروم b

در ۱۹۹۳، یک جهش در سینتوکروم b منتهی به کاهش فعالیت کمپلکس کروم bc₁ در یک مرد ۲۵ ساله گزارش شد که دچار عدم تحمل فعالیت عمیق پروگریمال بود. این جهش سبب جایگزینی یک ریشه اسپارتنی با یک ریشه گلیسین حفظ شده در موقعیت ۹۰ شده بود. بعدها نشان شد که بیماران دیگری با علائم مشابه و کاهش فعالیت کمپلکس جهش‌هایی دارند که در آنها گلوتامات جایگزین یک گلیسین حفظ شده در موقعیت ۳۳۹ و سرین جایگزین یک گلیسین حفظ شده در موقعیت ۱۶۶ شده است. اخیراً نشان داده شده است که بیماری با کاردیومیوپاتی برومیک شدید دچار جهشی است که در آن یک گلوتامات جایگزین گلیسین حفظ شده در موقعیت ۱۶۶ شده است. جهش‌های گلیسین اسپارئات یا گلوتامات در میتوکروم b نزدیک به جایگاه Q₀ مربوط به انتقال الکترون است. این جهش‌ها در حالی که جهش گلیسین به سرین نزدیک جایگاه Q₁ احیاء الکترون قرار داشت، تمامی این جهش‌ها

در جهش‌های حاصل شده در جهش‌های mtDNA و در جهش‌های حاصل شده در جهش‌های DNA

۱۴- گونه‌های واکنشگر اکسیژن

برای زندگی ضروری است. اکثر اکسیداسیون‌های داخل سلولی منجر به انتقال دو الکترون به گیرنده‌های مناسب نظیر NAD⁺ یا FAD می‌شوند که سپس توسط زنجیر انتقال الکترون اکسیده می‌گردند. مرحله نهایی این زنجیر توسط میتوکروم c اکسیداز کاتالیزور می‌شود که به طور محکم O₂ را به مرکز دو هسته‌ای متصل می‌کند، که در آن احیاء مرحله به مرحله O₂ بدون آزادسازی ترکیبات واسطه در فرایند اکسیداسیون رخ می‌دهد (قسمت ۱۴-۵۶). گرچه ساختمان الکترونی O₂ طوری است که احیاء آن را با افزودن یک الکترون در هر زمان مساعدت می‌کند که خود منجر به تولید رادیکال‌های اکسیژن می‌شود. به آن آسیب سلولی است. یک رادیکال، ملکولی است که یک الکترون جفت شده و واکنشگر در اوربیتال خارجی خود دارد که می‌تواند واکنش‌های زنجیری را با برداشت الکترون از ملکول دیگر جهت تکمیل اوربیتال خود آغاز کند. انتقال مرحله به مرحله O₂ منجر به تولید مرحله به مرحله آنیون‌های سوپراکسید (O₂⁻)، پراکسید هیدروژن (H₂O₂)، رادیکال‌های هیدروکسیل (OH[•]) و رادیکال هیدروکسیل می‌شوند.



شکل ۱۴-۵۶ مراحل تک الکترونی در احیاء اکسیژن منجر به تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، و رادیکال هیدروکسیل می‌شوند.

در حالی که فرایندهای اکسیداتیو در سلول‌ها عموماً منجر به انتقال الکترون‌ها به O_2 در جهت تولید آب بدون آزادسازی ترکیبات واسطه می‌شوند، با چاراً به دلیل نشت، در واکنش‌های انتقال الکترون تعداد کمی رادیکال اکسیژن تولید می‌شود. منبع داخل سلولی اصلی رادیکال‌های اکسیژن، زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی است که در آن سوپراکسید با انتقال یک الکترون به O_2 از سمی کیون پایدار تولید می‌شود که حاصل احیاء اوبی کیون توسط کمپلکس‌های I و II یا طی اکسیداسیون اوبی کیون توسط کمپلکس III می‌باشد (شکل ۱۴-۵۸). سوپراکسید همچنین می‌تواند با انتقال یک الکترون از یک فلاوین، نظیر FMN، تولید شود. گونه‌های اکسیژن واکنشگر (ROS) تولیدی در میتوکندری‌ها شامل سوپراکسید، پرکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل می‌باشند. گونه‌های اکسیژن سمی همچنین در پراکسی‌نوم‌هایی تولید می‌شوند که در آنها طی اکسیداسیون اسیدهای

Fenton Reaction



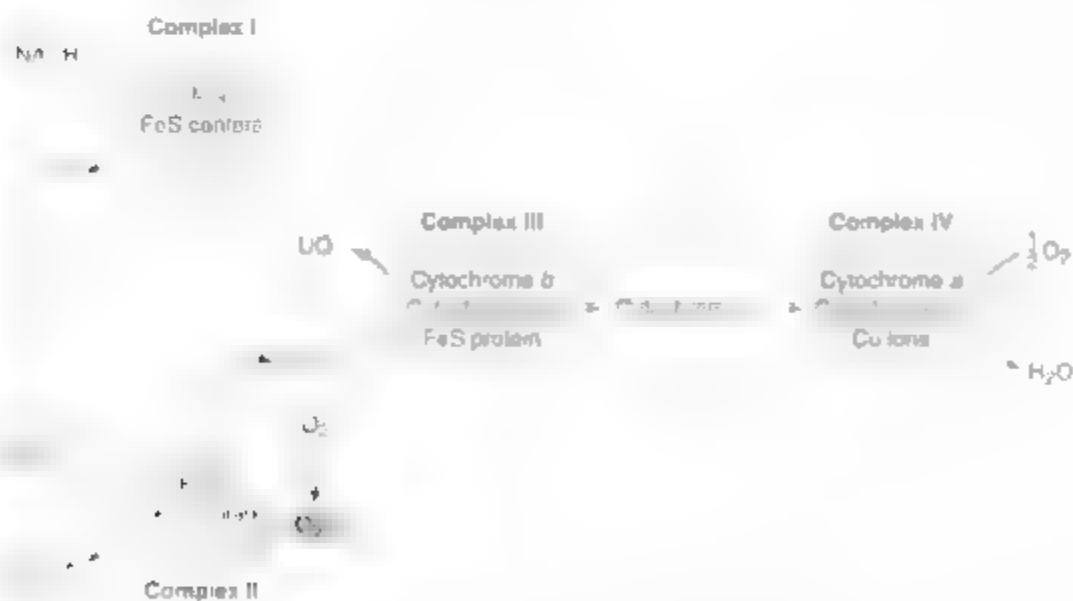
Haber Weiss Reaction



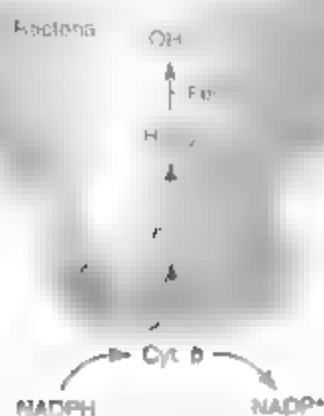
شکل ۱۴-۵۷ واکنش‌های فنتون و هابر-ویس برای تولید رادیکال هیدروکسیل سمی.

تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن

در حالی که فرایندهای اکسیداتیو در سلول‌ها عموماً منجر به انتقال الکترون‌ها به O_2 در جهت تولید آب بدون آزادسازی ترکیبات واسطه می‌شوند، با چاراً به دلیل نشت، در واکنش‌های انتقال الکترون تعداد کمی رادیکال اکسیژن تولید می‌شود. منبع داخل سلولی اصلی رادیکال‌های اکسیژن، زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی است که در آن سوپراکسید با انتقال یک الکترون به O_2 از سمی کیون پایدار تولید می‌شود که حاصل احیاء اوبی کیون توسط کمپلکس‌های I و II یا طی اکسیداسیون اوبی کیون توسط کمپلکس III می‌باشد (شکل ۱۴-۵۸). سوپراکسید همچنین می‌تواند با انتقال یک الکترون از یک فلاوین، نظیر FMN، تولید شود. گونه‌های اکسیژن واکنشگر (ROS) تولیدی در میتوکندری‌ها شامل سوپراکسید، پرکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل می‌باشند. گونه‌های اکسیژن سمی همچنین در پراکسی‌نوم‌هایی تولید می‌شوند که در آنها طی اکسیداسیون اسیدهای



شکل ۱۴-۵۸ تولید آنیون‌های سوپراکسید توسط زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی. سمی کیون بوسدی طی احیاء دو الکترونی اوبی کیون توسط مراکز آهن گوگرد هر دو کمپلکس I و II می‌تواند الکترون را به اکسیژن انتقال داده و تولید آنیون سوپراکسید شود. مرعکس هرگز دوهسته‌ای سیموکروم C اکسید را مانع آزادسازی ترکیبات واسطه در هنگام احیاء اکسیژن می‌شود.



تولید رادیکال‌ها در فاکسیت‌ها

در این فرآیند، NADPH به اکسیژن انتقال داده و تولید آنیون سوپراکسید

ناتری‌های بلعیده‌شده توسط فاکسیت‌ها را از بین می‌برد.

می‌تواند P450 موجود در شبکه آندوپلاسمی نیز قادر به تولید رادیکال‌های

سایر ROS در سپری از سلول‌های موجود در بدن، شامل موتروفیل‌ها، سیستم
روشنه به NADPH متصل به عشاء می‌باشد. التهاب ناشی از عفونت باکتریایی
ن‌ها منجر به فعال‌سازی NADPH اکسیداز می‌شود که طی فرایندی به نام انفجار
نویز سوپراکسید می‌کند. تبدیل سوپراکسید به رادیکال هیدروکسیل سبب گشته-
ناتری‌ها شده که بعداً توسط فاکسیت‌ها احاطه می‌گردند (شکل ۱۴-۵۹).

در روی سلول‌های احاطه‌کننده اثر می‌گذارد.

شده‌اند که در آنها منبع غیرمستقیم‌رایی اصلی ROS هستند نقش فیرموتوزیکی
 NADPH اکسیدازها در بافت‌های قلبی-عروقی شامل فرایند‌های سلولی نظیر هدایت
بکتر سلولی و آپوپتوز می‌باشد. شواهد مطرح می‌کنند که NADPH اکسیداز اضافی
نویز تولید ROS مرتبط با حالات پاتولوژیکی نظیر آترواسکلروز، فشار خون بالا و سایر

- شمع کیهانی، خوردن مواد غذایی و داروها، همچنین هوای آلوده می‌تواند منجر
به گونه‌های اکسیژن واکنشگر شود. آسیب حاصل از گونه‌های اکسیژن واکنشگر
می‌تواند به دلیل حملات جسمی ناشی از یک انسداد شریانی، میزان O_2 موضعی
نفته است و برای برداشت از اسداد اقدامات ترومولینیک با اقدامات دیگر مر
نجام شده است (ارتباط بالینی ۸-۱۴).

ناتری از گونه‌های واکنشگر

واکنشگر اکسیژن سبب آسیب تمامی کلاس‌های اصلی ماکرومولکول‌ها در سلول‌ها
نویز است. سوپراکسیدهای موجود در عشاء‌های پلاسمایی و اندامکی، در معرض پراکسیداسیون
رادیکال آزاد است و با برداشت هیدروژن از
به توسط رادیکال هیدروکسیل اعاز می‌گردد. سبب
نویز لیپیدی حاصل با O_2 واکنش نموده و تولید رادیکال‌های پراکسی لیپیدی و
لیپیدی به همراه مالون‌دی‌ل‌نید می‌کند. ترکیب اخیر محلول در آب بوده و می‌توان
موزد حسنجو قرار داد. اثر پراکسیداسیون لیپیدی در انسان با لکه‌های قهوه‌ای
ن‌شده می‌شود که بر روی دست‌ها افراد مسن مشاهده می‌گردند. این لکه‌ها مربوط به
احدوی رنگدانه لیپوفوشین می‌باشد که احتمالاً یک محلول ر لیپیدها با اتصال عرضی



NADPH اکسیداز (NOX) در سلامتی و بیماری

کشف و شناسایی اکسیداز وابسته به NADPH^۱ (NOX) در سلول‌های فاگوسیتی مطرح نمود که این سلول‌ها تنها محل NOX در بدن هستند که نقش فیزیولوژیکی آنها در تولید مقادیر زیاد سوپراکسید برای کشتن میکروب‌ها است. همچنین مطالعات انجام شده بر روی مبتلایان به بیماری گرانولوماتوز مزمن در تشریح خصوصیات بیوشیمیایی NOX فاگوسیتی مفید بوده است؛ این بیماری به صورت مادرزادی افراد مبتلا در مبارزه با عفونت به دلیل جهش در NOX حاصل می‌شود که نتیجه آن ناتوانی در تولید مقادیر کافی پراکسید می‌باشد. اندام‌های حساس‌تر حنید برای جستجوی گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS)، سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، نشان دادند که NOX انتشار گسترده‌تری در بدن دارد و به علاوه ROS ممکن است در فرایندهای فیزیولوژیکی در بافت‌های غیر-فاگوسیتیک همکاری داشته باشد. بعدها هفت ایزوform مختلف خانواده NOX در تقریباً تمامی بافت‌های بدن مورد شناسایی قرار گرفتند. نقش NOX و تولید سوپراکسید در بافت‌های

در صورتی که سوپراکسید به مقدار زیاد تولید می‌شود، زیرا مقادیر زیادی از آن به بافت‌ها می‌رسد، می‌تواند به آسیب‌های مزمن منجر شود. بافت‌ها مانع اند زه‌گیری مستقیم این آنزیم‌ها می‌شود. در حالی که تمام بافت‌ها توسط پمپ‌های مختلفی که در آنها وجود دارد، محافظت می‌شوند، مسیرهای پیام‌رسانی حساس - ردوکس را آغاز کند که در فعال‌سازی

اندوتلیالی، رشد سلول و آپوپتوز نقش دارند. مطالعات اخیر وجود سه ایزوform مختلف NOX را در بافت‌های قلبی - عروقی؛ عضله صاف، آندوتلیوم، کاردیومیوسیت‌ها و آدوانتیس عروقی آشکار نموده‌اند. معتقدید این ایزوform‌ها در حفظ تون عروقی، تکثیر سلولی، رگ‌زایی و آپوپتوز نقش دارند. علاوه بر نقش NOX در این مسیرها، مسیرهای تنظیمی که تون عضلانی - حید می‌کند، یک همکاری پیچیده را بین ROS و گونه‌های واکنشگر نیتروژن (NO) تولیدی توسط اکسید نیتریک ستر آندوتلیالی نشان می‌دهند.

علی‌رغم نقش‌های مفید NOX در فرایندهای سلولی، ROS مازادی که توسط NOX تولید می‌شود ممکن است منجر به شرایط پاتولوژیکی متعددی شامل اختلال در عملکرد سلول آندوتلیال شود که با اترواسکلروز، فشار خون بالا، نارسایی احتقانی قلب، آسیب ایسکمیک پرفیوژن محدود، و مشکلات عروقی همراه با دیابت گردد. ادامه بررسی‌های نقش NOX در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی طبیعی باری می‌کند، دیدگاه‌هایی را در خصوص اندام درمان‌هایی برای مبارزه با بیماری‌های مزمن فراهم می‌کند.

^۱ NADPH-dependent oxidase

و محصولات پراکسید سیول لیپیدی می‌باشد که طی دوره - گگی تجمع یافته است. یکی از مع مهم پراکسیداسیول لیپیدی - گگی به‌عنوان عشاء منتهی به جریان رو به داخل Ca^{2+} و سایر یون‌ها همراه با تورم سلولی می‌باشد. افزایش مشابهی در نفوذپذیری عشاء‌های اندام می‌مکن است منجر به توزیع نامناسب یون‌ها و آسیب داخل سلولی شود. برای مثال، تجمع مقادیر اضافی Ca^{2+} در میتوکندری‌ها ممکن است آپوپتوز را آغاز کند. پروتئین - هیستیدین، اوزین، سیستین و ماینین حساس به حمله توسط رادیکال‌های هیدروکسیل می‌باشد که در ادامه منجر به قطعه‌قطعه شدن پروتئین‌ها، ایجاد اتصالات عرصی و تجمع می‌شوند. پروتئین‌هایی که توسط رادیکال‌های اکسیژن دچار آسیب می‌شوند، ممکن است برای هضم توسط پروتئازهای داخل سلولی هدفمند شوند. مهمترین عارضه رادیکال‌های - گگی آسیب به میتوکندری و DNA هسته می‌باشد که منجر به جهش می‌گردد. اتصال غیراختصاصی یون‌های فرو (Fe^{2+}) به DNA ممکن است منجر به تولید موضعی رادیکال‌های هیدروکسیل گردد که به بازهای محز حمله کرده و سب شکست رشته می‌شوند. DNA میتوکندریایی حساسیت بیشتری نسبت به جهش دارد، زیرا ربحیر انتقال الکترون یکی از منابع اصلی رادیکال‌های اکسیژن سعی است

سبب میوکارد به واسطه پرفیوژن مجدد

تشریح کرومیری اصلی در هنگام انفارکتوس میوکارد یا کاهش سریع در ناحیه تحت تأثیر، منجر به آسیب سلول‌ها یا انفارکت می‌شود. یک انفارکتوس حاد میوکارد، پرفیوژن مجدد رودرین درمان مناسب به کاهش اندازه انفارکت و عاقبت بالایی بهتر بیمار می‌شود. گرچه در ری مجدد جریان خون به ناحیه ایسکمیک، احتمال آسیب قلب تحت عنوان سبب پرفیوژن مجدد جریان خون میوکارد وجود دارد.

سبب سریع انتقال آنکرون از میان رنجیر میتوکندریایی همراه با تولید همزمان ROS می‌باشد که در آسیب‌ها موجود در سلول‌های اندوتلیال و چند ساعت بعد NADPH اکسیداز موجود در نوتروفیل‌ها تولید می‌شود. ROS منجر به آسیب قلب از طریق همکاری در سرگیری داخل میتوکندری می‌شود. این آسیب‌ها می‌تواند به آسیب‌های دیگر منجر شود که به عنوان (MIRP) می‌شود که به

آسیب می‌رساند و در آسیب ریوی و انفار می‌کند، و سبب آسیب به DNA می‌شود. افزایش سریع در میزان ATP در حال ته می‌تواند در هنگام رانه اکسیژن طی پرفیوژن مجدد جریان خون در میوکندریایی همراه با آسیب ریوی (MIRP) می‌شود که به آسیب می‌رساند و در آسیب ریوی و انفار می‌کند، و سبب آسیب به DNA می‌شود. افزایش سریع در میزان ATP در حال ته می‌تواند در هنگام رانه اکسیژن طی پرفیوژن مجدد جریان خون در میوکندریایی همراه با آسیب ریوی (MIRP) می‌شود که به آسیب می‌رساند و در آسیب ریوی و انفار می‌کند، و سبب آسیب به DNA می‌شود.

تولید ROS طی پرفیوژن مجدد جریان خون قلبی همچنین منجر به کاهش اکسید پتیریک (NO) می‌شود که یک ماکول پیام‌رسان مهم است و سایر اثرات حفاظتی آن نظیر تجمع نوتروفیلی، غیرفعال‌سازی ریتیکال‌های سوپراکسید و بهبود جریان خون کرومیری را کاهش می‌دهد. طی پرفیوژن مجدد جریان خون قلب ایسکمیک، وجود رادیکال اکسیژنی پراکسی پتیریت (ONOO) حاصل از NO و سوپراکسید، گزارش شده است. پراکسی پتیریت همچنین ممکن است در بهبود ضعیف عملکرد مکانیکی در قلب‌های ایسکمیک نقش داشته باشد.

پرفیوژن مجدد جریان خون در ایسکمی میوکارد یک مشکل بالینی همراه با نوتروفیل، انژیوپلاستی و جراحی مای پس قلبی می‌باشد. آسیب‌های میوکارد به دلیل پرفیوژن مجدد جریان خون در ایسکمی شامل احتلال در میوکارد می‌شود. این آسیب‌ها می‌تواند به آسیب‌های دیگر منجر شود که به عنوان (MIRP) می‌شود که به آسیب می‌رساند و در آسیب ریوی و انفار می‌کند، و سبب آسیب به DNA می‌شود. افزایش سریع در میزان ATP در حال ته می‌تواند در هنگام رانه اکسیژن طی پرفیوژن مجدد جریان خون در میوکندریایی همراه با آسیب ریوی (MIRP) می‌شود که به آسیب می‌رساند و در آسیب ریوی و انفار می‌کند، و سبب آسیب به DNA می‌شود. افزایش سریع در میزان ATP در حال ته می‌تواند در هنگام رانه اکسیژن طی پرفیوژن مجدد جریان خون در میوکندریایی همراه با آسیب ریوی (MIRP) می‌شود که به آسیب می‌رساند و در آسیب ریوی و انفار می‌کند، و سبب آسیب به DNA می‌شود.

1 Mitochondria transition pore

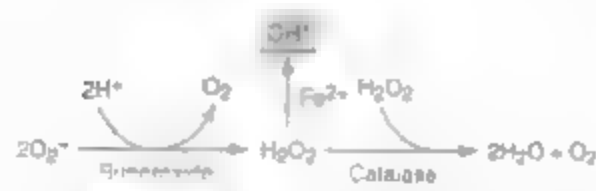
به DNA هسته به واسطه یک پوشش محافظ هسته‌ای و همچنین مکانیسم‌های دیگر مانند DNA در برابر آسیب دائمی محافظت می‌شود. آسیب به mtDNA منجر به کاهش‌های می‌گردد که در میوکندریایی دیده می‌گردد. در میوکندریایی، به دلیل سازه‌های سازه‌ای بزرگی به نظر انقباض حلالی بهمان می‌آید. در سازه بالینی، مجموعه‌ای از سازه‌های یک جهش پیکری در ژن میوکندریایی سیتوکروم b_۵ دیده شده است که ممکن است توسط ریتیکال‌های کسرن محدود شده باشد.

دفاع های سلولی در برابر گونه های واکنشگر اکسیژن

سلول هایی که در یک محیط هوزی زندگی می کنند، راه هایی را برای مقابله با گونه های واکنشگر اکسیژن و سایرین محافظت خود در برابر اثرات مضر آنها به وجود آورده اند. پستانداران سه ایروریم مخفف سوپراکسید دیس مونتاز را دارند که تبدیل سوپراکسید به پراکسید هیدروژن را کاتالیز می کند (شکل ۶۰-۱۴) شکل سیتروکریل سوپراکسید دیس مونتاز. همانند آریه خارج سلولی، در جایگاه فعل خود حاوی Cu/Zn است؛ هرچند، آریه میتوکندریایی در جایگاه فعل خود Mn دارد. پراکسید هیدروژن توسط کاتالاز برداشت می شود که یک آریه خارج سلولی هم است و با بیشترین غنصت در پراکسیزوم ها و به میرب دمر در میتوکندری و سیتوپلازم وجود دارد.

گلوتاتیون پراکسیداز حیاء پراکسید هیدروژن و پراکسید های لیپیدی را کاتالیز می کند (شکل ۶۱-۱۴) آریه خارج سلولی مسووم ر گروه های سولفیدریل گلوتاتیون (GSH) به عبور دهنده هیدروژن برای تولید شکل اکسیده یا دی سولفید گلوتاتیون (GSSG) استفاده می کند. گلوتاتیون ردوکتاز شکل دی سولفیدی را با استفاده از NADPH تولیدی در مسیر پنتو سنتت به عبور یک دهنده لکترونی، دوباره به شکل سولفیدریلی تبدیل می کند. اهمیت این سیستم در سلول ها و در تمام ارگانیسم ها بسیار است. در سلول ها، نسبت اکسیداتیو سلول ها را می توان به عنوان یک معیار برای سنجش سلامت سلول در نظر گرفت. در سلول های سالم، نسبت اکسیداتیو سلول ها را می توان به عنوان یک معیار برای سنجش سلامت سلول در نظر گرفت. در سلول های سالم، نسبت اکسیداتیو سلول ها را می توان به عنوان یک معیار برای سنجش سلامت سلول در نظر گرفت.

محافظت در برابر گونه های واکنشگر اکسیژن ممکن است همچنین با خوردن عومل داشته کننده کبیز نظیر ویتامین های C، E و β -کاروتن حاصل شود. شواهد حیوانی نشان داده اند که مواد موجود در جای مسر، بوت، رغال اخته^۱ و شراب قرمز تیر سبب محافظت در برابر آسیب اکسیداتیو ماسی^۲ ROS می شوند.



شکل ۶۰-۱۴ سوپراکسید دیس مونتاز و کاتالاز یا برداشت سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، سبب محافظت سلول ها می شوند.



شکل ۶۱-۱۴ گلوتاتیون پراکسیداز حیاء و همچنین پراکسید های لیپیدی را کاتالیز می کند. آریه گروه های سولفیدریل گلوتاتیون احیاء شده (GSH) به پراکسید هیدروژن انتقال یافته با تبدیل آب و گلوتاتیون اکسیده (GSSG) گردد سپس گلوتاتیون ردوکتاز GSSG به کمک NADPH به عبور عامل حیاء کننده به SH احیاء می کند.

متابولیسم کربوهیدرات ها ۱:
مسیرهای متابولیکی اصلی
و کنترل آنها

۸۰۰	مقدم	۸۰۰	آئین صدری و آفرکتوس فلی
۸۰۱	کلیکوس	۸۱۷	کمود پروت کینار و کم جوی
۸۰۲	کلوکوسوئیر	۸۲۵	هینوکلسمی و هسومیس با انکل
۸۰۳	کلیکوس و کسکوزیلم	۸۲۹	اسدور لاکسک
۸۰۴	کلیکوس و کسکوزیلم	۸۲۸	حوکهای برشده و هسبرمی
۸۰۵	کلیکوس و کسکوزیلم	۸۲۸	مدحیم

— شہر کلیدی

گلوکز شوژیرو تولید گلوکز از سوسترهای ...
حون مورد نیاز است و با همکاری آنیم های صورت می پذیرد که واکنش های
قابل برگشت را کاتالیزر می کنند. واکنش های گلیکولیز که غیر قابل برگشت
هستند، توسط واکنش های اختصاصی گلوکز شوژیروزی پای پس می شوند.
برخی سدهای آمبه گلوکزیک هستند. وی اسیدهای چرب دارای
... ح. گلوکزیک نیست.

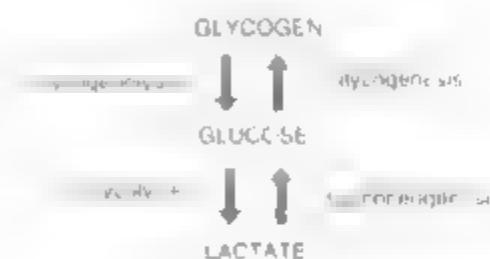
... وسط اسولین مهر و توسط گلوکاگون تحریک می شود.
شرط ... طریق تنظیم وضعیت فسفوبلاسیون آنزیم های تنظیمی به اجرا
گذاشته می شوند. اثرات بلند مدت بحریمی گلوکاگون و مهارتی اسولین

• در گلیکولیز، فسفات به فسفات تبدیل می‌شود و این تغییرات در پتانسیل اکسایش-کاهش می‌باشد. فسفات به فسفات تبدیل می‌شود و این تغییرات در پتانسیل اکسایش-کاهش می‌باشد. فسفات به فسفات تبدیل می‌شود و این تغییرات در پتانسیل اکسایش-کاهش می‌باشد.

• در گلیکولیز، فسفات به فسفات تبدیل می‌شود و این تغییرات در پتانسیل اکسایش-کاهش می‌باشد. فسفات به فسفات تبدیل می‌شود و این تغییرات در پتانسیل اکسایش-کاهش می‌باشد. فسفات به فسفات تبدیل می‌شود و این تغییرات در پتانسیل اکسایش-کاهش می‌باشد.

۱-۱۵ • مقدمه

مسیرهای اصلی متابولیسم که بوهیدرات‌ها را گلوکز شروع و پایان می‌یابد (شکل ۱-۱۵). در این فصل به بررسی مصرف گلوکز به عنوان منبع انرژی، تولید گلوکز از پیش‌سازهای کربوهیدراتی، ذخیره‌سازی گلوکز به شکل گلیکوژن، و آزادسازی گلوکز از گلیکوژن پرداخته می‌شود. به دلیل نقش مهم گلوکز در بدن، شناخت این مسیرها و تنظیم آنها ضروری است. گلوکز شکل اصلی کربوهیدرات‌های جذب‌شده از معده می‌باشد که در اختیار سلول‌های بدن قرار داده می‌شود. گلوکز تنها سوختی است که به میزان قابل توجهی توسط برخی سلول‌های تخصص‌یافته مصرف می‌شود و همچنین سوخت اصلی مغز و قلب است. در این فصل به بررسی این مسیرها و تنظیم آنها پرداخته می‌شود. در این فصل به بررسی این مسیرها و تنظیم آنها پرداخته می‌شود.



شکل ۱-۱۵ ارتباط گلوکز با مسیرهای اصلی متابولیسم کربوهیدرات‌ها.

www.ner.ir

بحث با گلیکولیز آغاز می‌شود که مسیر مورد استفاده توسط تمامی سلول‌های بدن جهت استخراج قسمتی از انرژی شیمیایی موجود در مولکول گلوکز است. این مسیر همچنین گلوکز را به پیرووات تبدیل می‌کند و شرایط را برای اکسیداسیون کامل گلوکز به CO_2 و H_2O فراهم می‌سازد. گلوکونوژنز که سنتز از ابتدای گلوکز است، به شکل متاسی بعد از گلیکولیز مورد بحث قرار می‌گیرد، زیرا با به کارگیری بسیاری از آنزیم‌هایی انجام می‌شود که در گلیکولیز مورد استفاده قرار می‌گیرند، گرچه این واکنش‌ها در جهت عکس کاتالیز می‌گردند. برخلاف گلیکولیز که تولید ATP می‌کند، گلوکونوژنز نیاز به ATP دارد و بنابراین یک فرایند بی‌ارزش انرژی است. لذا لازم است برخی مراحل آنزیمی گلیکولیز و گلوکونوژنز متفاوت باشند. نحوه تصمیم در محل آنزیم‌های کلیدی در سراسر این فصل مورد تأکید قرار خواهد گرفت. این موضوع به خصوص برای سنتز گلیکوژن (گلیکوژنز) و تحریر گلیکوژن (گلیکوژنولیز) صادق است. بسیاری از سلول‌ها گلیکوژن را برای نیازهای

نی خود ستر می‌کند. کند خود خواهی کمتری دارد، به طوری که اسامی گلیکوژن را بری
شد گلیکوژن در جهت تضمین وجود منبع کافی برای مسیر بافت‌ها. به خصوص مغز،
به می‌کند. تنظیم ستر و تحریر گلیکوژن مدلی بری ساخت نحوه عمل هورمون‌ها و
تغذیه و به این معنی است که به سبب این تغییرات به سبب این تغییرات
تغذیه، گرسنگی، و نحوه پاسخ‌دهی بافت‌ها به استرس، تروما و آسیب شدید کمک می‌کند.
تغذیه و اصطلاحات مربوط به گریه‌های رات‌ها در زمینه آورده شده است.

۲-۱۵ • گلیکولیز

— بیر در تمامی سلول‌های اسیان انجام می‌شود

میر. عدون - مایر هوف^۱ یا گلیکولینیک یک فرایند احداثی است که تمامی سبول‌های بدن

ATP رخ می‌دهد این مسیر مثالی از تحمیر بی‌هوازی است؛ این واژه برای مسیرهای

ATP

ATP

معدنی می توان اشاره کرد، ولی ظرفیت استفاده از این منابع بسیار کم است.

١٠٠٠

• مع صبیعی اکسیژن، برای نامین ATP وابسته به گلیکولیر باقی ما
• سین برای مفر حفظ می شود که خود یکی از مکایسم های متعددی را تشریح می کند

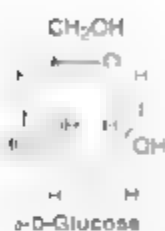
به بی نفاء بافت مغز در رمان های استرمن به وجود آمده است. برای گلبکولیر نیاز به کسین نمی باشد؛ در حقیقت، اکسیرین می تواند به طور غیرمستقیم گلبکولیر را با ثر پاستور

مربوط کند که در ادامه (ص ۸۲۶) به آن اشاره خواهد شد. با این وجود، گلبکولیز در سبب‌های دارای مسع پروان اکسیرز مولکولی نیز انجام می‌شود. در سلول‌های حاوی

میدزدی، محصول انتهایی گبکولیر در حضور اکسیژن، پیرووات، و به لاکتات، می باشد. پیرووات به صورت کامل توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز و آنزیم های جرحه

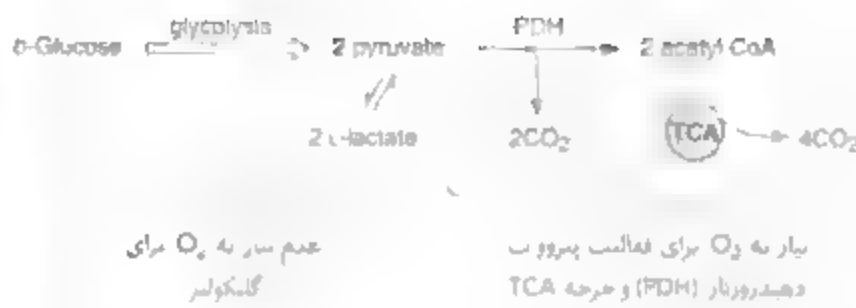
TCA موجود در د حل می‌گردد. به CO_2 و H_2O اکسیده می‌گردد (شکل ۳-۱۵). در نمک‌زدایی، صحنه ر برای آنسیدامیون هواری کربوهیدرات ماده می‌کند. فرایند کلی

و اکسیداسون میتوکندریایی پیرووات به CO_2 و H_2O معادله کلی زیر را دارد.



۱. معادله ریاضی برای محاسبه
۲. کمیت‌های گسسته

شکل ۱۵-۳ گلیکولیز یک مسیر آماده‌سازی برای متابولیسم هواری گلوکز

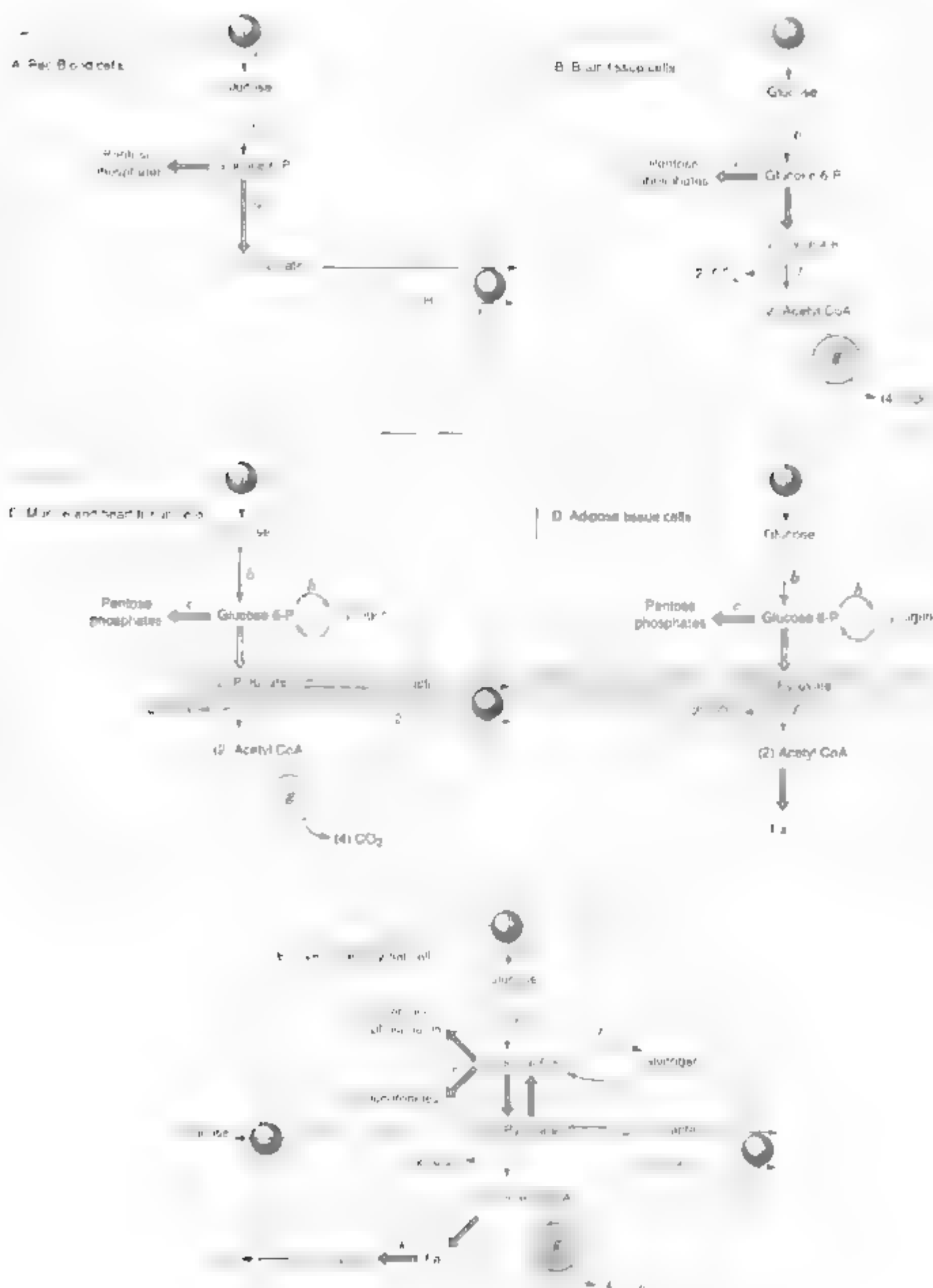


بیشتر ATP با اکسیداسیون کامل گلوکز به CO_2 و H_2O (۳۲ ATP به ازای هر گلوکز)، در مقایسه با تبدیل گلوکز به لاکتات (۲ ATP برای هر گلوکز)، تولید می‌شود. این موضوع نتایج مهمی را به دنبال دارد که در ادامه با جزئیات بیشتر در بحث قرار خواهد گرفت. اهمیت گلیکولیز به عنوان یک مسیر آماده‌سازی، با استفاده از معیار به عنوان یک معیار بهتر شرح داده می‌شود که نیاز مضافی به گلوکز دارد. این ویژگی توسط گلیکولیز

میتوکندری‌ها به CO_2 اکسید می‌شود. معیار سالن بالغ برای رفع نیاز به انرژی خود بود به حدود ۱۲۰ گرم گلوکز مصرف می‌کند. برعکس، گلیکولیز و لاکتات به عنوان محصول

فریب، عذسی و بواخی از شبکه مسج حوس محدودی درید و همچنین فاقد میتوکندری هستند (ریزا میتوکندری‌ها نور را جذب می‌کنند)، لذا وابسته به گلیکولیز به عنوان مکانیسم اصلی تولید ATP می‌باشد. بحث مرکزی کنه، بقعه، کنترل‌های سفید و فیبرهای عضله سفید حاوی تعداد بسیار کمی میتوکندری هستند و به همین دلیل در مجموع وابسته به گلیکولیز به عنوان مسج ATP می‌باشد. بافت‌هایی که برای تولید ATP اساساً وابسته به گلیکولیز هستند، در یک فرد بالغ روزانه ۴۰۰ گرم گلوکز مصرف می‌کند. شناخته‌شده‌ترین گلیکولیز در گیاهان است و حاوی فعالیت‌های ۴۰-۱۰۰-گلیکولیز و شاخه‌های ۴۰-۶۰-گلیکولیز می‌باشد. گلیکولیز در شاخه‌ها و دجیره‌ای گلیکولیز در بافت‌های حیوانی است و همان فعالیت گلیکولیز و شاخه‌ها را دارد. گلیکولیز در شاخه‌ها و دجیره‌ای گلیکولیز در بافت‌های حیوانی است که از محصولات حیوانی به دست می‌آوریم، گلیکولیز در ویس گلیکولیز است که در بافت‌های ما است و دجیره می‌شود. شناخته‌شده‌ترین گلیکولیز در ویس در دجیره روده به گلیکولیز می‌شود، در حالی که گلیکولیز دجیره‌شده توسط ابرم‌های موجود در داخل سلول‌ها به گلیکولیز با گلیکولیز ۶۰ فعالیت تبدیل می‌گردد. ساختاردهایی نظیر قند شیر (لاکتوز) و قند خور و بار هروسی (ساکتوز) منابع مهمی از گلیکولیز در رژیم غذایی ما هستند. هیدروژن این دی‌ساکتوزها توسط ابرم‌های موجود در حاشیه برزی می‌جاری روده در صفحه ۱۳۹۲ مورد بحث قرار خواهد گرفت. با وجود اینکه گلیکولیز می‌تواند مسجی

۱- برای مدول های مجرای روده ها باشد، این سلول ها وابسته به گلوکز نیستند؛
۲- به انرژی آنها با کاتابولیسم گلوتامین برطرف می شود (ص ۱۴۱). بیشتر گلوکز
۳- شده توسط مدول های مجرای روده وارد خون ورید باب شده و سپس از آنجا برای
۴- سایر بافت ها وارد گردش خون عمومی می شود. کبد اولی بافت اصلی است که
۵- به شش گلوکز از خون ورید باب را دارد. وقتی گلوکز خون بالا است، کبد گلوکز را
۶- گلیکولیز و گلیکولیز برداشت می کند. وقتی گلوکز خون پایین است، کبد گلوکز خون
۷- گلیکونولیز و گلوکونئولیز تأمین می کند. کبد همچنین اولین عضوی است که در
۸- پاسخ به انسولین می کشد. انسولین باعث می شود که سلول های عضلانی و چربی
۹- و همچنین با دریافت می کنند در ادامه به بحث پیرامون اثرات انسولین در متابولیسم
۱۰- می پردازیم. مقدار گلوکز خون پرداخته می شود.



[illegible]

مروری بر راه‌های اصلی که طی آنها گوگرد در دحل سینوپ‌های

- - - لایه های سحاب شده بدن مسئولند می شود که عوارضی را تسبیب کند.

— 42 —

[illegible]

سولہ عدد گلوکوز (GLUT) (b) فیبر بلاسیوں گلوکوز توسط شکر و کیناز (c) میسر

۱۔ فہرست، ۲۔ گلیکوسیر، ۳۔ انتقال اسید، ۴۔ کیک، ۵۔ مزارع، ۶۔ دگر، ۷۔ کوسلاسیوں

— هیدروژن‌یاز و حوضه TCA رقی تولید ATP مورد استفاده قرار می‌گیرد

۱. توحید: گیگی کی زندگی میں می کسید کہ یہ عربی ایک سوحت مہم

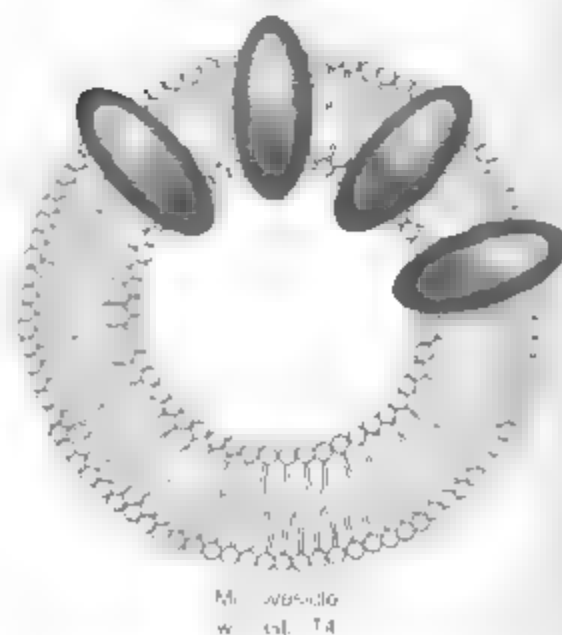
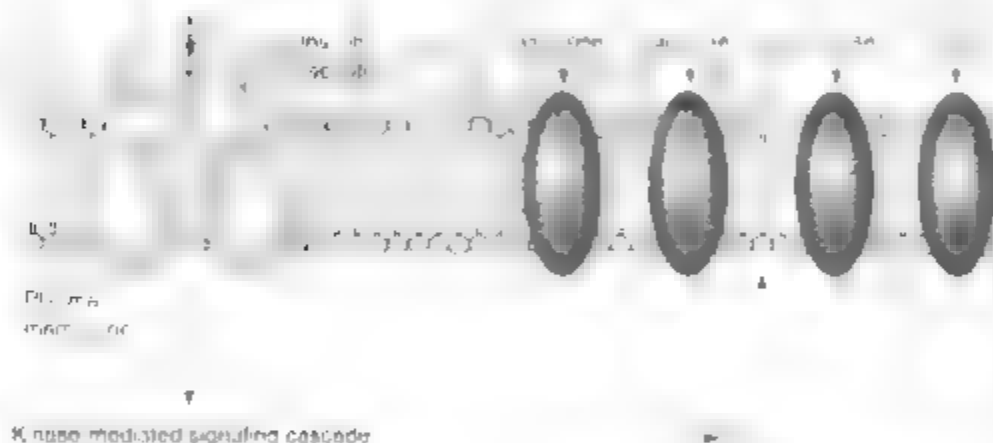
— **أحبب الله** —

همیشه توصیه، رد شد، گویک توسط نافت جری و ایستاده به سولین است و نوشه

می‌شود اشکال D-4 و D-5). همواره می‌تواند به

[illegible]

مجلس شورای اسلامی - تهران - ۱۳۸۵

[illegible]

شکل ۵-۱۵: انوسولین برداشت گلوکز توسط بافت چربی و عضله را از طریق افزایش تعداد انتقال دهنده های گلوکز (GLUT4) در غشاء پلاسمایی، تحریر می کند.

۱- من می‌گویم که در علم می‌ماند که حق است
 ۲- خود را در علم می‌بیند که حق است
 ۳- خود را در علم می‌بیند که حق است

کند بیشترین راه‌های مصرف گلوکز را دارد (شکل ۴-۱۵). در سبب اول، گلوکز می‌تواند به یک انتقال‌دهنده گلوکز مانند GLUT2 یا سایر پروتئین‌های غشایی دیگر در غشای سلول منتقل شود. در سبب دوم، گلوکز می‌تواند به یک انتقال‌دهنده گلوکز مانند GLUT2 یا سایر پروتئین‌های غشایی دیگر در غشای سلول منتقل شود. در سبب سوم، گلوکز می‌تواند به یک انتقال‌دهنده گلوکز مانند GLUT2 یا سایر پروتئین‌های غشایی دیگر در غشای سلول منتقل شود.

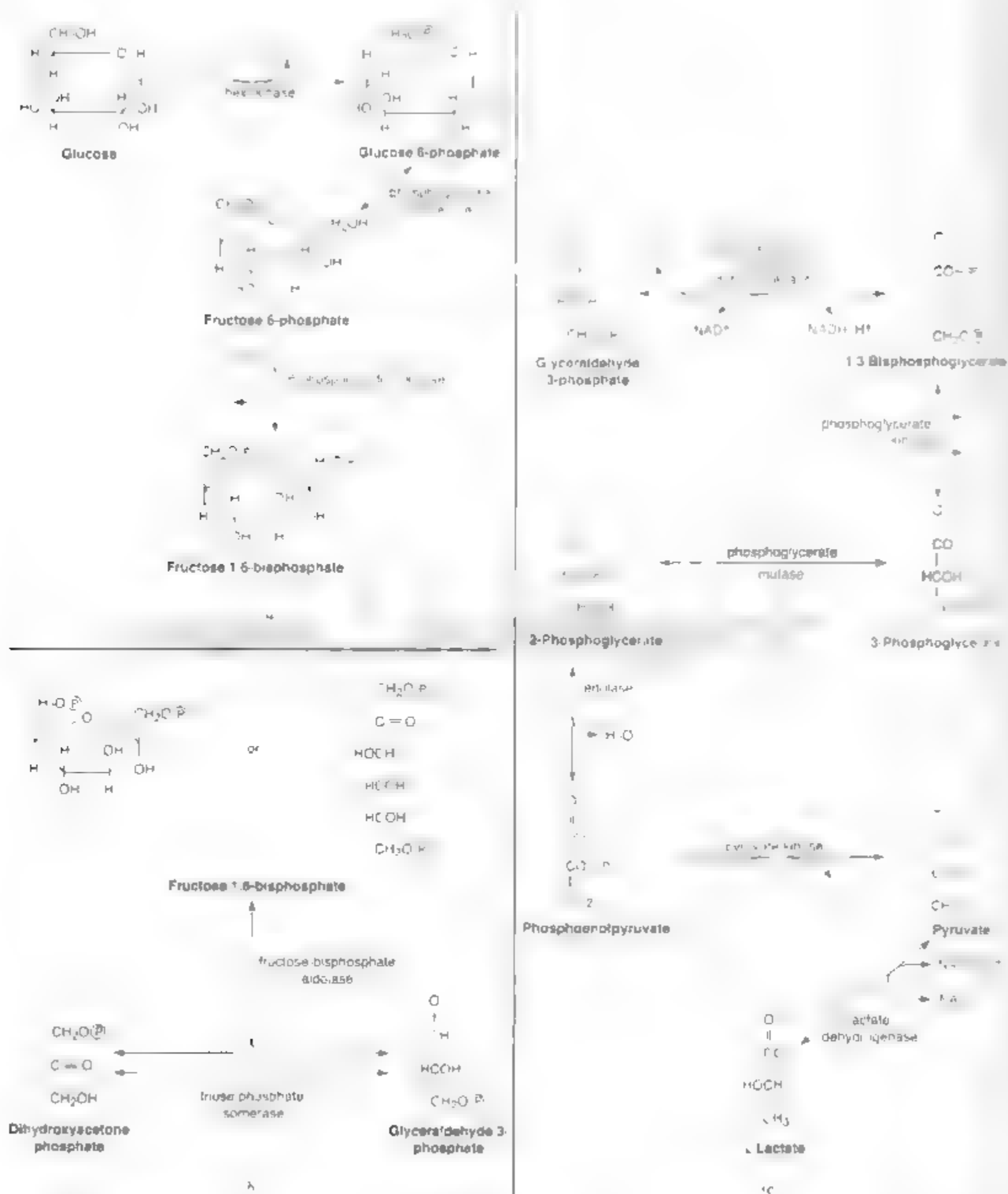
۳-۱۵ • مسیر گلیکولیز

گلوکز احتراق پذیر است و در لوله آرمایش می سوزد تا تولید حرارت و یورو، ولی البته به ATP. کند. سلول ها طی حدود ۳۰ مرحله گلوکز را به CO_2 و H_2O تبدیل می کنند که به نظر می رسد فرایند با کارآمدی است، زیرا می توان آن را طی یک مرحله در لوله آرمایش انجام داد. هرچند، واکنش های جانبی و برخی مراحل واقعی مورد استفاده توسط سلول برای اکسیداسیون گلوکز به CO_2 و H_2O منجر به حفظ میزان قابل توجهی انرژی به صورت ATP می شود به عبارت دیگر، سلول ها از طریق «سوزاندن» کنترل شده گلوکز تولید ATP می کنند که در آن گلیکولیز تنها شامل چند مرحله ابتدایی است که در شکل ۶-۱۵ نشان داده شده است.

کلینکولیز طی سه مرحله انجام می‌شود

گلیکولیز سه مرحله اصلی دارد.

مرحله آماده‌سازی^۱ (شکل ۶a-۱۵)



(b) مرحله شکستن (c) مرحله اکسیداسیون اجزاء فسفریلاسیون

مسیر گلیکولیتیک به سه مرحله تقسیم می‌شود. سمبل P اشاره به گروه فسفریل PO_3^{2-} دارد. ~ نشانه پیوند فسفات پرازیری است. (d) مرحله آماده‌سازی



مرحله شکستن^{*} (شکل ۶b-۱۵)



مرحله اکسیداسیون-احیاء همراه با فسفریلاسیون (شکل ۶c-۱۵)



در مجموع:



مرحله آماده‌سازی مستقیم شامل دو مولکول ATP جهت تبدیل گلوکز به فروکتوز ۶،۱-پس فسفات می‌باشد. در این مرحله ATP مصرف می‌گردد و شده و هدر نمی‌رود. مرحله بعدی به میوه-سری دوز به دست می‌دهد مرحله شکستن همراه با فروکتوز ۶،۱-پس فسفات به دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات می‌باشد. در مرحله اکسیداسیون-احیاء همراه با فسفریلاسیون، دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات به دو مولکول لاکتات تبدیل می‌شود که همراه با تولید دو مولکول ATP می‌باشد. لاکتات می‌تواند به عنوان ماده مخزن انرژی در موز و سایر میوه‌ها و در بافت‌های عضله به عنوان ماده مخزن انرژی در بافت‌های عضله و در بافت‌های عضله به عنوان ماده مخزن انرژی در بافت‌های عضله به کار رود.

مرحله اول: آماده‌سازی گلوکز

این مرحله شامل دو مرحله است. مرحله اول شامل تبدیل گلوکز به فروکتوز ۶،۱-پس فسفات است. این مرحله توسط آنزیم هگسوکیناز (یا فسفوهگسوکیناز) انجام می‌گیرد. این مرحله به دو مولکول ATP نیاز دارد. مرحله دوم شامل تبدیل فروکتوز ۶،۱-پس فسفات به دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات است. این مرحله توسط آنزیم آلفا-گلیسولفات دهیدروژناز انجام می‌گیرد. این مرحله به دو مولکول NAD⁺ نیاز دارد. در مجموع، این مرحله به دو مولکول ATP و دو مولکول NAD⁺ نیاز دارد.

واکنش بعدی توسط فسفوهگسوکیناز ایزومراز کاتالیز می‌شود که به راحتی برگشت پذیر است و تحت تنظیم قرار ندارد.

۶-فسفوهگسوکیناز-۱-کیناز (یا فسفوهگسوکیناز-۱) فسفریلاسیون وابسته به ATP فروکتوز ۶-فسفات (F6P) به فروکتوز ۶،۱-پس فسفات (FBP) را کاتالیز می‌کند. این آنزیم در معرض تنظیم توسط اکتورهای متعددی قرار دارد و اغلب آنزیم تنظیمی کلیدی گلیکولیز می‌باشد. این واکنش غیرقابل برگشت است و از دومین ATP مورد نیاز برای آماده‌سازی گلوکز استفاده می‌کند.

• ح ۲: شکستن یک ترکیب واسطه فسفرینه

۶.۱- بیس فسفات آلدولاز فروکتوز ۱،۶-بیس فسفات را به یک مولکول پدیروکسی استن فسفات (DHAP) و یک مولکول گلیسرآلدید ۳-فسفات (GAP) شکست (شکل ۱۵-۶b). این یک واکنش قابل برگشت است که با یک تعزیه آلدول در جهت و یک کداساسیون آلدول در جهت دیگر مرتبه می‌باشد. تریوز فسفات تبدیل متقابل قابل برگشت DHAP به GAP را کاتالیز می‌کند. با تبدیل DHAP به یک مولکول گلوکز به دو مولکول GAP تبدیل می‌شود.

• ح ۳: واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء و سنتز ATP

که توسط گلیسرآلدید ۳-فسفات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود (شکل ۱۵-۶c)، این واکنش به یک مولکول پدیروکسی استن فسفات و یک مولکول NAD⁺ به یک اسید کربوکسیلیک اکسیده می‌شود که همراه با احیاء NAD⁺ به NADH تبدیل می‌شود. اسید تولیدی ۳.۱-بیس فسفوگلیسرات است که یک ایدرید مخلوط اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک می‌باشد که یک انرژی آزاد منفی بزرگ دارد که در شرکت آن در واکنش بعدی را فراهم می‌سازد که تولید ATP می‌کند. واکنش کلی به صورت جهت‌نموده یک واکنش انرژی‌رای بسیار مساعد با یک واکنش انرژی‌گیر می‌باشد. در این واکنش، انرژی آزاد منفی حاصل از واکنش اکسیداسیون-احیاء به یک واکنش انرژی‌گیر می‌گردد. در این NADH به NAD⁺ حیاء می‌شود.



واکنش کلی (مجموع نیم-واکنش‌ها) کاملاً انرژی‌رای می‌باشد.



این واکنش دوم این واکنش، تولید یک ایدرید مخلوط بین اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک است.



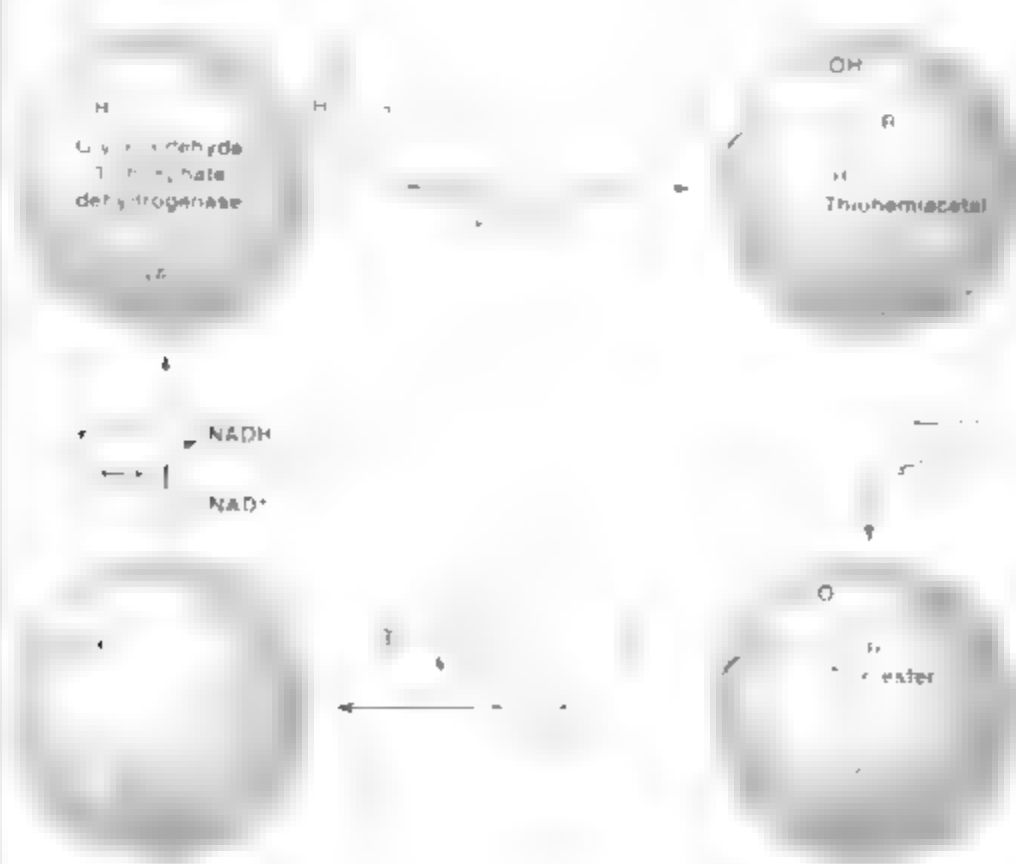
واکنش کلی مستلزم جهت‌شدن اجزاء انرژی‌گیر و انرژی‌رای با یک تغییر انرژی آزاد استاندارد $+6.3 \text{ kJ/mol} (+1.5 \text{ kcal/mol})$ می‌باشد.



این واکنش در سبول‌ها به‌رحتی قابل برگشت است. مکانیسم کاتالینیک مستقیم واکنش گلیسرآلدئید ۳- فسفات با یک گروه سولفیدریل یک ریشه سیستین در جهت تولید یک تیوهمی‌استال می‌باشد (شکل ۷-۱۵) یک واکنش اکسیداسیون- احیاء داخلی رخ می‌دهد که در آن NAD^+ اتصال‌یافته به $NADH$ احیاء و یک تیوهمی‌استال به یک نیو- استر پُر- انرژی اکسیده می‌شود. این نیول استر با P_i واکنش نموده تا تولید ایدرید محبوظ شده و دوباره گروه سولفیدریل آزاد تولید گردد. این ایدرید محبوظ از آنیم حد شده و NAD^+ خارجی جایگزین $NADH$ اتصال‌یافته می‌شود. لازم به ذکر است که طی این واکنش تولید گروه آلدئیدی ($-CHO$) می‌شود. در عوض، این آنیم تولید یک گروه کربوکسیل به شکل استر نیولی پُر انرژی می‌کند که در واکنش با P_i به یک ایدرید محبوظ اسیدهای کربوکسیلیک و فسفریک تبدیل می‌شود.

این واکنش که توسط گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز کاتالیز می‌گردد، بار به NAD^+ دارد و تولید $NADH$ می‌کند. از آنجایی که سیتوزول تنها میراث محدودی NAD^+ دارد، فعالیت گلوکونیک پیوسته تنها زمانی قابل انجام است که $NADH$ دوباره به NAD^+ اکسیده شود. در غیر این صورت، گلیکولیز به دلیل کمبود NAD^+ متوقف خواهد شد.

این واکنش به عنوان یک واکنش برگشتی در نظر گرفته می‌شود. این واکنش به دلیل تولید $NADH$ از NAD^+ می‌کند. این واکنش به دلیل تولید $NADH$ از NAD^+ می‌کند. این واکنش به دلیل تولید $NADH$ از NAD^+ می‌کند.

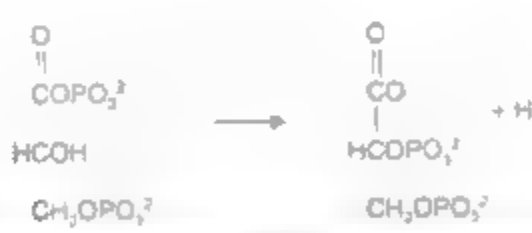


شکل ۷-۱۵ مکانیسم کاتالینیک گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز حلقه بزرگ اشاره به آنیم دارد. حلقه کوچک جایگاه اتصال برای NAD^+ است. $RCOH$ گروه آلدئیدی گلیسرآلدئید ۳- فسفات است. $-SH$ گروه سولفیدریل ریشه سیستین موجود در جایگاه فعال آنیم است و $-$ پیوندهای برابری موجود در سوسر و ایدرید محبوظ است.

۳.۱- دو مولکول پیس فسفوکسیرات از هر مولکول گلوکز تولید می‌شود، تمامی «مصرفی» در این مرحله بازیافت می‌گردد. سیستم گیرآلدنید ۳- فسفات فسفوکسیرات گیزا مثالی از فسفریلاسیون در سطح سویتراست که طی آن پیس فسفوکسیرات به پیس فسفوکسیرات می‌تبدل. این فرآیند به کمک ATP و GTP انجام می‌گیرد. فسفریلاسیون در سطح سویترا در مقابل فسفریلاسیون اکسیداتیوی قرار می‌گیرد. محیر، انتقال الکترون میتوکندریایی و ATP ستر به انجام می‌رسد (ص ۷۷۴). نکته باشید که ترکیبی از گیرآلدنید ۳- فسفات دهیدروژناز و فسفوکسیرات سویترا جهت شدن یک اکسیداسیون (یک آلدنید به یک اسید کربوکسیلیک) با یک فسفریلاسیون (یک محلول انیدرید یک اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک تولید می‌گردد، بدون اینکه یک سیستم غشایی در آن نقش داشته باشد). فسفوکسیرات موتاز ۳- فسفوکسیرات را به ۲- فسفوکسیرات تبدیل می‌کند این می‌تواند که به راحتی قابل برگشت است و طی آن ۳.۲- پیس فسفوکسیرات به عنوان یک واسطه حیاتی در جایگاه فعال عمل می‌کند.



۳.۲- پیس فسفوکسیرات به پیس فسفوکسیرات می‌تبدل. این فرآیند به کمک ATP و GTP انجام می‌گیرد. فسفریلاسیون در سطح سویترا در مقابل فسفریلاسیون اکسیداتیوی قرار می‌گیرد. محیر، انتقال الکترون میتوکندریایی و ATP ستر به انجام می‌رسد (ص ۷۷۴). نکته باشید که ترکیبی از گیرآلدنید ۳- فسفات دهیدروژناز و فسفوکسیرات سویترا جهت شدن یک اکسیداسیون (یک آلدنید به یک اسید کربوکسیلیک) با یک فسفریلاسیون (یک محلول انیدرید یک اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک تولید می‌گردد، بدون اینکه یک سیستم غشایی در آن نقش داشته باشد). فسفوکسیرات موتاز ۳- فسفوکسیرات را به ۲- فسفوکسیرات تبدیل می‌کند این می‌تواند که به راحتی قابل برگشت است و طی آن ۳.۲- پیس فسفوکسیرات به عنوان یک واسطه حیاتی در جایگاه فعال عمل می‌کند.



۳.۲- پیس فسفوکسیرات به پیس فسفوکسیرات می‌تبدل. این فرآیند به کمک ATP و GTP انجام می‌گیرد. فسفریلاسیون در سطح سویترا در مقابل فسفریلاسیون اکسیداتیوی قرار می‌گیرد. محیر، انتقال الکترون میتوکندریایی و ATP ستر به انجام می‌رسد (ص ۷۷۴). نکته باشید که ترکیبی از گیرآلدنید ۳- فسفات دهیدروژناز و فسفوکسیرات سویترا جهت شدن یک اکسیداسیون (یک آلدنید به یک اسید کربوکسیلیک) با یک فسفریلاسیون (یک محلول انیدرید یک اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک تولید می‌گردد، بدون اینکه یک سیستم غشایی در آن نقش داشته باشد). فسفوکسیرات موتاز ۳- فسفوکسیرات را به ۲- فسفوکسیرات تبدیل می‌کند این می‌تواند که به راحتی قابل برگشت است و طی آن ۳.۲- پیس فسفوکسیرات به عنوان یک واسطه حیاتی در جایگاه فعال عمل می‌کند.

۲۰۰۰ نسف و گیسرات و ارتفاع بالا

۶- هموگلوبین -۱- کسار و کاهش فعالیت MIP استغاثار در نتیجه فرایند pH در این شرایط می باشد دلیل ایجاد الکترولیت به واسطه اردست رفتن خون و رقیق شدن آن تغییراتی که در این شرایط است

. . . CO₂ سبب کاهش غلظت H⁺ خون و گشاد شدن واکنش که منجر



۱- کبر و MIP استاندارد نسبت به هم در گستره ۱ تا ۱۰۰ میکروگرم در لیتر محلول می باشد.

در حالت حواء شده و NADH به NAD^+ کسبیده می‌گردد. حبیب رو به جلو این
نیم واکنش تولید L-لاکتات در داخل بدن است، حبیب شکمی بی وکشی نیمه
معروف L-لاکتات در داخل بدن می‌باشد لذا لاکتات دهیدروژناز مسئول همه

- - نوبت ATP و معادل متعادل شده گلیکولیز به هوازی

هر یک مولکول گلوکز به دو مولکول لاکتات منجر به تولید حاصل دو مولکول ATP است. دو مولکول ATP در مرحله ماده مارتی مصرف می شود. ولی طی مراحل بعدی مولکول ATP تولید می گردد. لذا میزان تولید حاصل ATP برابر دو مولکول می باشد.



برای به دست آوردن انرژی لازم برای فرایندهای بیولوژیکی، سلول‌ها از ترکیب گلیکولیز و چرخه کربس استفاده می‌کنند. در این فرایند، گلیکولیز و چرخه کربس به هم پیوسته هستند و به هم وابسته‌اند. گلیکولیز و چرخه کربس به هم پیوسته هستند و به هم وابسته‌اند. گلیکولیز و چرخه کربس به هم پیوسته هستند و به هم وابسته‌اند.



زلفنی مقادیر دوبرابر و به معادله گیبکولیر قبلی اضافه گردد، با حذف کار به دلیل ضرورت
به جهت نوسازی ATP، معادله متعادل شده کلی به صورت زیر خواهد بود



این معادله نشان می‌دهد که گلیکولیز بی‌هواری تولید اسید می‌کند که مشکلات جدی در تنفس وجود می‌آورد (بعداً). به همین دلیل، سطح اسید لاکتات در خون و مایعات بدن به‌طور مداوم در محدوده pH ۷.۳۵ تا ۷.۴۵ حفظ می‌شود.

NADH مولیدی در طی گلیکولیز می‌توانست دوباره به NAD^+ اکسید شود، معطل لاکتات دهیدروژناز و تبادل‌های سوبسترا گلیکولیز بی‌هواری

NAD^+ و NADH در معادله متعادل‌شده گلیکولیز بی‌هواری آورده نمی‌شوند، زیرا طی این مسیر تولید NADH و مصرف آن با یکدیگر جهت (متعادل) می‌شود. دو مولکول NADH توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهند و در تولید و دو مولکول توسط لاکتات دهیدروژناز مصرف می‌شود. NAD^+ تنها به میزان کمی در دسترس قرار می‌گیرد و لازم است برای مداوم گلیکولیز دوباره تولید شود.



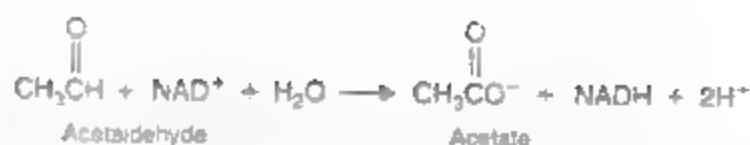
واکنش‌های محصور به صورت زیر است:



جهت شدن کامل اکی و آل‌های احیاء‌کننده توسط این واکنش‌ها تحت شرایط بی‌هواری و یا در سلول‌های فاقد میتوکندری انجام می‌شود.

اکسیداسیون میتوکندریایی NADH تولیدی طی گلیکولیز

وقتی اکسیژن و میتوکندری وجود دارند، اکی و آل‌های احیاء‌کننده NADH تولیدی توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز جهت اکسیداسیون به داخل میتوکندری‌ها داده می‌شوند، و پیرووات و ته لاکتات به عنوان محصول انتهای گلیکولیز می‌باشد. عرضه داخلی میتوکندری نسبت به NADH محدودپذیر نیست (ص ۷۸۴)، ولی شاتل‌مالات-آسپارات و شاتل گلیسرول-فسفات (شکل ۵۱-۱۴ را ببینید) اکی و آل‌های احیاء‌کننده به داخل ماتریکس میتوکندری انتقال می‌دهند (ص ۷۸۵). کبد استفاده بیشتری از شاتل‌مالات-آسپارات می‌کند، ولی برخی سلول‌های عضلانی وابستگی بیشتری به شاتل گلیسرول-فسفات دارند. این سیستم‌های شاتل اکی و آل‌های احیاء‌کننده را از سیتوزول به داخل میتوکندری‌ها انتقال می‌دهند، ولی اکی و آل‌های احیاء‌کننده را از میتوکندری‌ها به داخل سیتوزول انتقال نمی‌دهند. مجموع تمامی واکنش‌های شاتل‌مالات-آسپارات



NADH تولیدی در آخرین مرحله می‌تواند مستقیماً توسط رنجیو سقال
- بی به مصرف برسد هر چند، NADH تولیدی توسط الکل دهید
- یق یکی از شاتل‌های سوید ... NAD ...
- یبید)، ند ظرفیت اکسیداسیون الکل بستگی به نوعی کما ...
- حیدر کننده از مستویول به دحل میتوکندری، توسط این ...

تولید گلوکورونید

گلوکورونیدهای محلول در آب بی‌روبین و داروهای محضف (ص ۵۸۳) از ص ...
یا صفر دفع می‌شوند. برای تولید گلوکورونید، UDP-گلوکر (برای - حمان ص ۸۸۳)
- یبید) به UDP-گلوکورونیک اسید (برای - ساحتان ص ۸۸۵) اکسید می‌شود



NADH تولیدی در این واکنش دوباره توسط شاتل‌های سوستر اکسید می‌شود
- نحایی که اکسیداسیون اتانل و کوئینوگسیون ... در کدرج می‌دهد، رخداد هر دوی یه
- ست ظرفیت شاتل‌های سوستر را پر کند. این موضوع توجه می‌کند که چر ...
- ترکیبات دارای فعالیت فارماکولوژیکی را با الکل مصرف نمود (ارتباط بالینی ۱-۱۵)

معرف‌های سولفیدریل و فلوراید گلیکولیر را مهار می‌کنند

گنیرالدنید ۳- فسفات دهیدروژناز به دلیل داشتن ریشه سیستمی مهم کانالیتیک د
- حایگاه فعال، توسط معرف‌های سولفیدریل مهار می‌گردد. طی یک چرخه کانالیتیک،
- گروه سولفیدریل با گنیرالدنید ۳- فسفات واکنش نموده تا تولید تیوهمی استل
- (شکل ۷-۱۵) را یبید)، معرف‌های سولفیدریل که اغلب ترکیبات حاوی حیوه یا ترکیب
- لکبله‌کننده نظیر یدواستات هستند، مانع تولید این تیوهمی استل می‌شوند (شکل ۹-۵)
- فلوراید یک مهارکننده قوی انولاز است. Mg^{2+} و P_i یک کمپلکس یونی با فلورید
- به وجود می‌آورند که ر طریق تداخل در اتصال انولاز به سوسترای خود (۲- فسفر-
- گنیرات Mg^{2+}) انزیم را مهار می‌کند.

نیر و ناریسوراتها

به باریتورات‌ها دارند. مصرف مزمن الکل به شکل واضحی موجب تغییرات سازگاری در حساسیت به باریتورات‌ها (تحمل-مقاوم) شده و سینوکروم P^{450} شبکه اندوپلاسمی کبد را القاء می‌کند که در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون دارویی نقش دارد در نتیجه، الکلی‌های هوشیار می‌توانند باریتورات‌ها را سریع‌تر متابولیزه کنند. لذا این سناریو به وجود می‌آید: یک الکلی هوشیار مشکل خوابیدن را حتی بعد از مصرف قرص‌های خواب‌آور دارد. زیرا کبد وی ظرفیت بالایی برای هیدروکسیلاسیون باریتورات‌های موجود در این قرص‌ها دارد برای مقابله با این وضعیت، فرد الکلی قرص‌های بیشتر و سپس الکل را مصرف می‌کند. خواب حاصل می‌شود، ولی ممکن است همراه با دپرسیون تنفسی و مرگ باشد. ویراب وجود اینکه این فرد الکلی در هنگام هوشیاری حساسیت کمتری به باریتورات‌ها دارد، نسبت به اثر میسرژیمیتیک الکل حساس باقی می‌ماند.

بنیوتات ها می شود. پاربنیوتات ها و الکل با کاندل گیری فعال-
مومونیرات (GABA) واکنش می کنند. فعال سازی این کانال
عصبی می شود که ممکن است توجیهی برای اثرات المسوده-
در هر دو ترکیب باشد. پاربنیوتات ها بسیار خطرناک هستند و در
نور، دوره های تجویزی طبیعی آنها پتانسیل کشندگی
اتانل مانع متابولیسم پاربنیوتات ها می شود و به موجب
تثیر پاربنیوتات ها را در بدن افزایش می دهد. هیدروکسیلاسیون
وسط سیستم سیتوکروم P^{450} وابسته به NADPH کبد،
در معده می شود بدین ترتیب تولید مشتقات محلول در آب
برای حذف توسط کلیه و صرا کاهشی می یابد. مقادیر خوبی
لا باقی مانده و ماب افزایش افردگی CNS می شود.
تعمد اوری، الکلم های هوشیار، حساسیت کمتری نسبت



کشکولند را بهار می‌گند

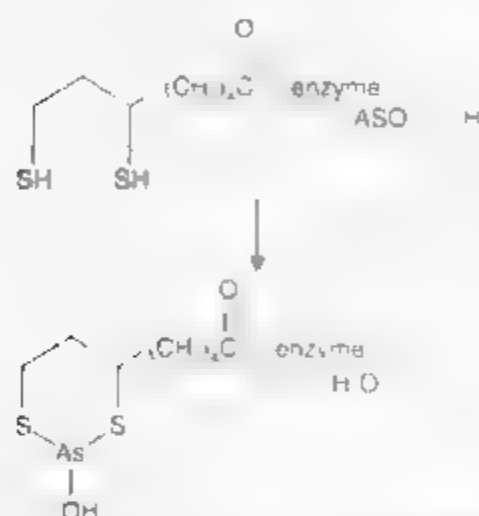
... که در معرض مقادیر زیاد گلوکز قرار گرفته‌اند، گلیسمی‌آلبدومین ۳-۴-۵

$$f_1 = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{2}$$

ADP

مسمومیت با آرسنیک

آرسنیک به‌طور طبیعی در خاک و آب موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است.

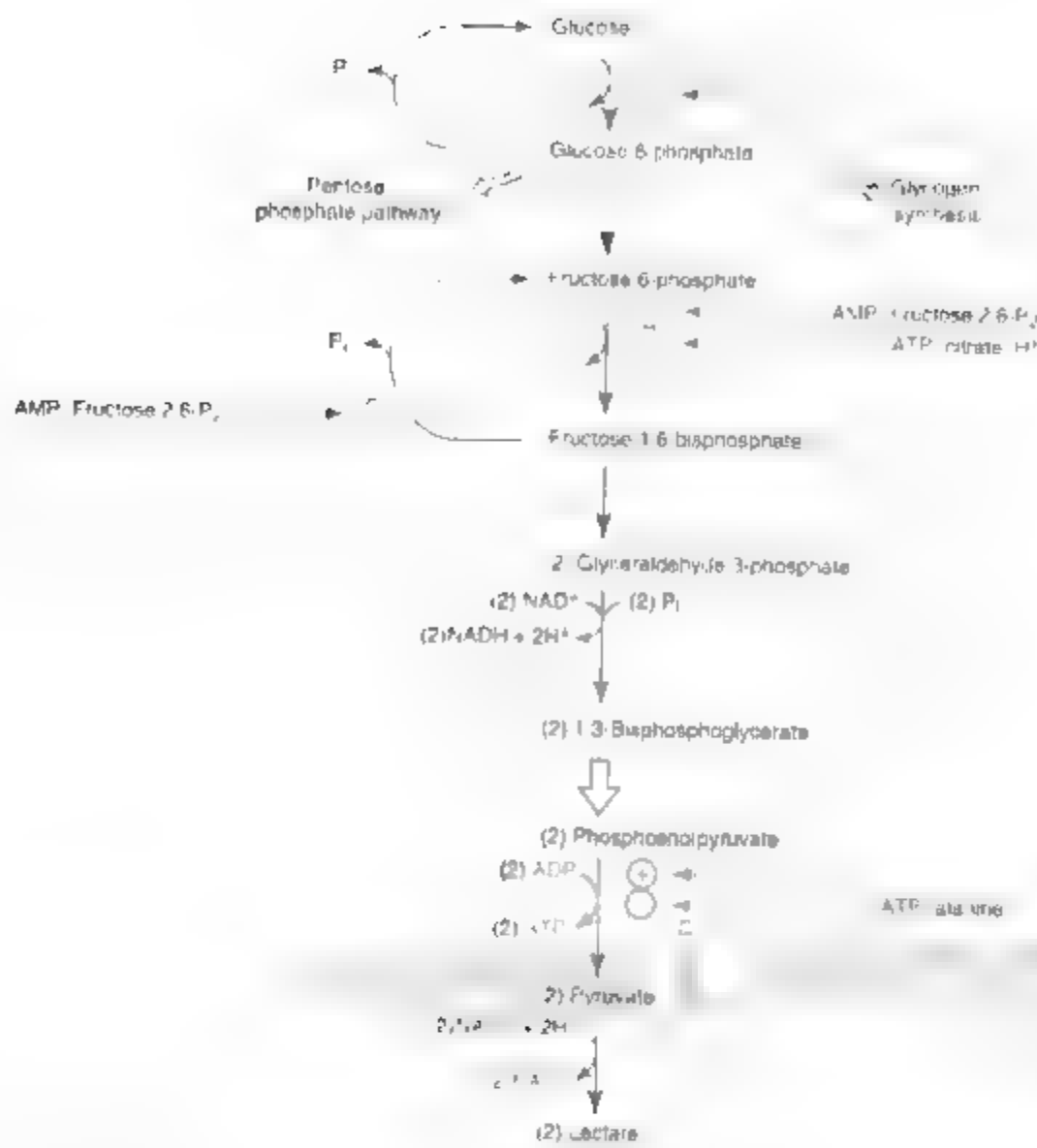


آرسنیک به‌طور طبیعی در خاک و آب موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است.

آرسنیک به‌طور طبیعی در خاک و آب موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است.

آرسنیک به‌طور طبیعی در خاک و آب موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است.

آرسنیک به‌طور طبیعی در خاک و آب موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است. آرسنیک به‌طور طبیعی در آب و خاک موجود است.



شکل ۱۱-۱۵ خصوصیات تنظیمی مهم گلیکولیز، به دلیل وجود تفاوت‌های بافتی در سان لیروآنزیمی، تفاوتی بافت‌های بدن همه مکانیسم‌های تنظیمی نشان داده شده در اینجا را ندارند.

هورمونی است، آنزیم‌های گلیکولیز دارای بیشترین قدرت کنترلی شامل هگزوکیناز، ۶- فسوفروکتو-۱- کیناز و پیرووات کیناز می‌باشند (شکل ۱۱-۱۵). این آنزیم‌ها تحت تنظیم افکتورهای آلوسنتریک و یا تغییر کووالان قرار دارند.

یک آنزیم غیرتنظیمی با بیشترین احتمال یک واکنش نزدیک به تعادل را کاتالیز می‌کند. درحالی‌که یک آنزیم تنظیمی با بیشترین احتمال کاتالیزکننده یک واکنش غیرتعادلی است. فعالیت یک آنزیم غیرتنظیمی به راحتی سوبستراها و محصولات خود را به غنط‌های تعادلی می‌رساند. یک آنزیم تنظیمی آنقدر فعال نیست که بتواند سوبستراها و محصولات خود را به تعادل برساند. بلکه یک واکنش آنزیمی نزدیک به تعادل است یا غیرتعادلی می‌باشد را می‌توان با مقایسه ثابت تعادل تعیین شده یک واکنش براساس نسبت $\frac{[C][D]}{[A][B]}$ موجود تعیین نمود. ثابت تعادل واکنش $A + B \rightarrow C + D$ به صورت زیر تعریف می‌شود.

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

1 Mass-action ratio

عدم تحمل فروکتوز (OMIM229600)

متلازیان به عدم تحمل ارثی فروکتوز دچار کمبود آنزیم کبدی (الدولاز B) هستند که فروکتوز ۱- فسفات را به دی هیدروکسی استن فسفات و گلیسرآلدئید می شکند. سه ایزوایزیم (A، B و C) در پستانداران بیان می شود. الدولاز B به میزان زیادی در کبد وجود دارد. این آنزیم هم بر روی فروکتوز ۱- فسفات و هم بر روی فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات اثر دارد. ولی تمایل آن برای فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات بسیار بیشتر است (K_m پایین تر). مصرف فروکتوز توسط افراد متلا به کمبود الدولاز B منجر به تجمع فروکتوز ۱- فسفات و تحمیه P_i و ATP کندی می شود. واکنش های درگیر شامل انواع مربوط به فروکتوکیناز و آنزیم های فسفریلاسیون اکسیداتیو می باشد.

فروکتوز + ATP \leftarrow فروکتوز ۱- فسفات + ADP

ADP + P_i + انرژی حاصل از زنجیر انتقال الکترون \leftarrow ATP

حالت: P_i + فروکتوز \leftarrow فروکتوز ۱- فسفات

تجمع: به صورت تدریجی ۱- فسفات P_i و توسط مساحتی کد به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو غیرممکن می شود. در نتیجه مقادیر ATP کاهش یافته و کبد نمی تواند فعالیت های طبیعی خود را

انجام دهد. به دلیل ناتوانی در حفظ شیب های یونی طبیعی توسط پمپ های وابسته به ATP، آسیب سلولی زیادی بوجود می آید. سلول ها متورم شده و منحل می شوند.

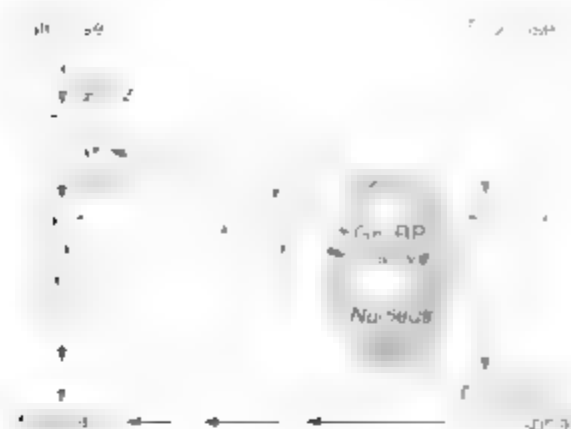
با وجود اینکه بیماران متلا به عدم تحمل فروکتوز حساسیت خاصی به فروکتوز دارند، به طور کلی ظرفیت اسان برای متابولیسم این غذا محدود می باشد. ظرفیت کبد طبیعی در فسفریلاسیون فروکتوز به میزان زیادی فراتر از ظرفیت آن در تجربه فروکتوز ۱- فسفات می باشد. معنی آن است که استفاده فروکتوز توسط کبد تحت کنترل صعبی قرار دارد و میزان زیاد فروکتوز می تواند P_i و ATP کندی را تحمیه کند. مدت کوتاهی از فروکتوز در بیمارستان به عنوان جایگزین گلوکز در بیماری استفاده می شد که تعدیه غیرحوزگی داشتند مصفی این جایگزینی این بود که فروکتوز در مقایسه با گلوکز، منبع بهتری برای تولید کالری است. مصرف آن نیست. البته به وضعیت انسولین بیمار می باشد. بروی مشخص شد که دادن مقادیر زیاد فروکتوز به طریق تعدیه وزیدی صجر به صیب کندی شدید می شود. تلاش های مشابهی برای جایگزینی سولاسیون و ترانس سولاسیون با فروکتوز ۱- فسفات و ATP را تحمیه می کنند و همانند فروکتوز باید برای تعدیه غیرحوزگی مورد استفاده قرار گیرند.

هگزوکیناز II و سرطان

به عنوان یک قاعده، سرطان های دارای رشد سریع گلوکز را سریع تر از سلول های طبیعی متابولیزه می کنند که این موضوع حداقل قسمتی به دلیل افزایش بیان هگزوکیناز II است که به سلول های سرطانی ظروف — فسفریلاسیون گلوکز را می دهد. از همه مهم تر، اتصال محکم هگزوکیناز II به غشاء خارجی میتوکندری شرایطی را برای این آنزیم فراهم می سازد تا از ATP تولیدی در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو بهره برد. از طرفیت استثنایی سلول های سرطانی در متابولیسم گلوکز برای جستجوی سرطان

به طریق نونوگرافی بشری پوریتروپی (PET) استفاده می شود. ۲- داکسی- گلوکز نشاندار با ^{18}F به فرد مشکوک به سرطان داده می شود. مقادیر زیاد ^{18}F -۲- داکسی گلوکز ۶- فسفات در سلول های سرطانی تجمع می یابد که با سرعت بالا گلوکز را متابولیزه می کند. عدم وجود یک گروه هیدروکسیل در موقعیت ۲ فسفات ۲- داکسی گلوکز مانع متابولیسم بیشتر ^{18}F -۲- داکسی گلوکز ۶- فسفات می شود.

متن برای این آنزیم کاربرد دارد (۵۴۲). کپتیک آن توسط یک میزان $S_{0.5}$ (عطیت سوسترای مورد نیاز برای تولید نصف سرعت V_{max}) و نه میزان K_m برای گلوکز بیان

[illegible][illegible]



دیابت قندی

دیابت قندی یک بیماری مزمن است که با اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین مشخص می‌شود. دو نوع اصلی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. نوع ۱ (ارتباط بالایی ۸-۲۱ را ببینید) و نوع ۲ (ارتباط بالایی ۶-۲۱ را ببینید).

برای تشخیص بیماری که هیپرگلیسمی ناشتا ندارند، می‌توان از آزمایش تحمل گلوکز استفاده کرد. این آزمایش شامل اندازه‌گیری میزان گلوکز خون ناشتا و همچنین به فواصل ۶۰-۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت یا بیشتر بعد از خوردن ۱۰۰ گرم کربوهیدرات می‌باشد. در افراد طبیعی، گلوکز خون طرف ۲ ساعت بعد از خوردن کربوهیدرات به مقدار طبیعی برمی‌گردد. در افراد دیابتی، برحسب شدت بیماری، گلوکز خون بیشتر فرشیافته و برای مدت زمان بیشتری بالا باقی می‌ماند. هرچند، بسیاری عوامل ممکن است سبب آزمایش تحمل گلوکز غیرطبیعی شوند. بیمار لازم است طی ۳ روز قبل از انجام آزمایش یک رژیم غذایی عنی از کربوهیدرات داشته باشد؛ این رژیم غذایی احتمالاً برای القاء آنزیم‌های مربوط به مسیرهای مصرف‌کننده گلوکز در سلول‌ها، سبب

چرب ستاز، و استیل-کواکربوکسیلاز مورد نیاز است. تقریباً هر نوع عفونی (حتی سرماخوردگی) و استرس تا حدودی نامشخص، (احتمالاً با اثر بر روی سیستم عصبی سمپاتیک) می‌تواند منجر به ناهنجاری‌های کدرا در آزمایش تحمل گلوکز شود. به دلیل این مشکلات، هیپرگلیسمی ناشتا (پیش از 126 mg/dl) احتمالاً می‌بایست علامت تشخیصی دیابت باشد. برداشت گلوکز توسط بافت‌های حساس به انسولین، یعنی عضله و چربی، در دیابت کاهش می‌یابد. بیمار دیابتی یا دچار کمبود انسولین است و یا دچار مقاومت به انسولین در این بافت‌ها شده است. مقاومت به انسولین منجر به ناهنجاری گیرنده انسولین یا مراحل بعدی می‌شود که اثرات متابولیکی انسولین را وساطت می‌کند. سلول‌های پارانشیمی کبد نیازی به انسولین برای برداشت گلوکز ندارند. هرچند، در غیاب انسولین، ظرفیت کبد در برداشت گلوکز از خون کاهش می‌یابد. این موضوع تا حدودی به واسطه کاهش فعالیت گلوکوکیناز و کاهش اثر انسولین بر روی آنزیم‌های کلیدی گلیکوزنولیز و مسیر گلیکولیتیک قابل توجه است.

۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز یک آنزیم تنظیمی است

۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز یک محل تنظیمی مهم برای گلیکولیز است. این آنزیم اولین مرحله متعهدکننده گلیکولیز را کاتالیز می‌کند، زیرا واکنشی که توسط فسفوفروکتو-۱-کیناز کاتالیز می‌شود، قابل برگشت است و سلول‌ها از گلوکز ۶- فسفات در مسیر پتوز فسفات و سنز گلیکوزن استفاده می‌کنند. سیترات، ATP و یون‌های هیدروژن (pH پایین) فکتورهای آلوستریک منفی مهمی هستند، درحالی‌که AMP و فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات فکتورهای آلوستریک مثبت مهمی می‌باشند (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید). این تنظیم به سرعت‌های متفاوت گلیکولیز در پاسخ به تغییراتی در (۱) وضعیت انرژی سلول (ATP و AMP)، (۲) محیط داخلی سلول (یون‌های هیدروژن)، (۳) دسترسی به سوخت‌های جایگزینی نظیر اسیدهای چرب و اجسام کتون (سیترات)، و (۴) سوئیس به گلوکاگون در خون (فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات) را علامت می‌دهد.

تنظیم ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط ATP و AMP

ستور اشاره به مهار مصرف گلوکز و تجمع لاکتات در زمانی دارد که تنفس (مصرف) در سلول‌های بی‌هوزی شروع می‌شود. این موضوع به راحتی براساس ترمودینامیک

قابل درک می‌باشد، زیرا اکسیداسیون کامل گلوکز به CO_2 و H_2O در مقایسه با گلیکولیز هوازی، همراه با تولید مقادیر بسیار بیشتری ATP است.

گلیکولیز: $\text{D-Glucose} + 2 \text{ADP}^{3-} + 2 \text{P}_i^{2-} \rightarrow 2 \text{L-lactate}^- + 2 \text{ATP}^{4-}$

کسیداسیون کامل: $\text{D-Glucose} + 6 \text{O}_2 + 32 \text{ADP}^{3-} + 32 \text{P}_i^{2-} + 32 \text{H}^+ \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} + 32 \text{ATP}^{4-}$

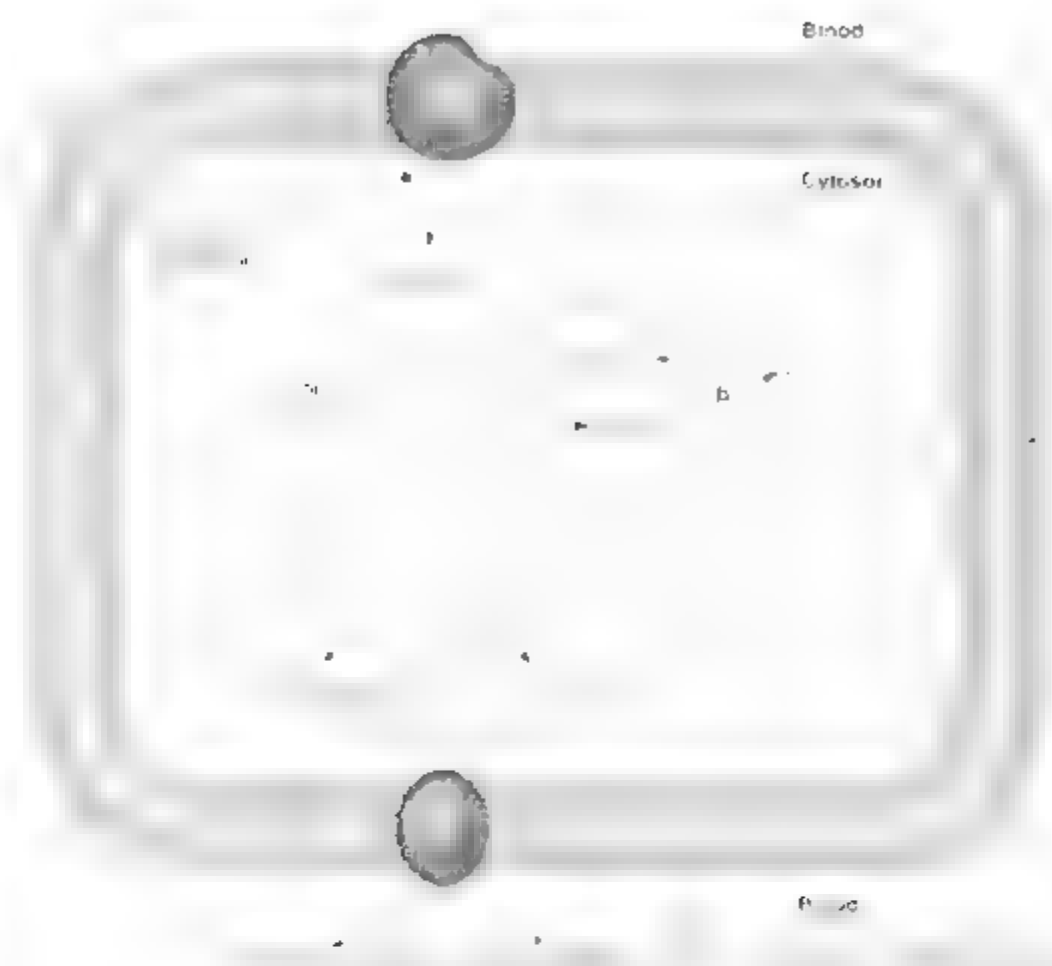
سلول‌ها از ATP برای تولید انرژی مورد نیاز فرایندهای کاری استفاده می‌کنند. از آنجایی که در حضور اکسیژن ATP بسیار بیشتری از گلوکز حاصل می‌شود، لازم است برای رفع نیاز به انرژی میزان بسیار کمتری گلوکز مصرف شود. اثر پاستور تا حدودی به دلیل اثر مهارتی ATP بر روی گلیکولیز در سطح ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز رخ می‌دهد. این موضوع را به راحتی می‌توان توجیه نمود، زیرا ATP مهارکننده ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز است و ATP بسیار بیشتری در حضور اکسیژن نسبت به عدم وجود آن تولید می‌شود. از آنجایی که ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز در غیبت طبیعی ATP داخل سلولی (۵-۶ mM) مهار می‌شود، تغییر نسبتاً کوچک در غنظت ATP که در حضور اکسیژن نسبت به نبود اکسیژن رخ می‌دهد، می‌تواند مسیر متابولیک را به سمت تولید بیشتر ATP یا بیشتر ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز تغییر دهد. AMP در بیشتر سلول‌ها به یک اکتور آلوستریک مثبت ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز است (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید). غنظت حالت-بیدار AMP هنگامیکه به سرعت به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد به حدی می‌رسد که ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز و سرکوب گلیکولیز می‌گردد و این به میزان زیادی مسئول ایجاد کمبود انرژی در سلول است. در این حالت، ATP به AMP به صورت حاد تبدیل می‌شود. تحت شرایط عادی، یک مجموعه تعادل بین ATP، ADP و AMP وجود دارد. در حالت کمبود انرژی، ATP به AMP تبدیل می‌شود و این به حدی می‌رسد که تعادل متابولیکی را برقرار می‌کند. در حالت تعادل حفظ می‌گردد. ثابت تعادل $\text{ATP} + \text{AMP} \rightarrow 2\text{ADP}$ را کاتالیز می‌کند، در حالت تعادل حفظ می‌گردد. ثابت تعادل (K'_{eq}) این واکنش برابر است با

$$K'_{eq} = \frac{[\text{ATP}][\text{AMP}]}{[\text{ADP}]^2}$$

از آنجایی که این واکنش در هر شرایط داخل سلولی در حالت نزدیک به تعادل عمل می‌کند، غنظت AMP به صورت زیر تعیین می‌شود

$$[\text{AMP}] = \frac{K'_{eq} [\text{ADP}]^2}{[\text{ATP}]}$$

از آنجایی که در داخل سلول $[\text{ATP}] \gg [\text{ADP}] \gg [\text{AMP}]$ است، یک کاهش کوچک در $[\text{ATP}]$ سبب درجدها افزایش اساساً بیشتری در $[\text{ADP}]$ می‌شود و چون $[\text{AMP}]$ با



شکل ۱۵-۱۵ در صورتی که لاکتات حاصل از گلیکولیز به خارج سلول انتقال پیدا نکند، pH داخل سلولی با تجمع اسید لاکتیک داخل سلولی کاهش خواهد یافت (برای اسید لاکتیک در pH داخل سلول به لاکتات H^+ پیوسته می‌شود) pH باس با مهار فعالیت ۶ فسفوفروکتو ۱ کیناز است مهار تولید بیس لاکتات بر طریق گلیکولیز می‌شود (به سوال کنکور به داخل سلول (b) تمامی فعالیت‌هایی که ATP را به لاکتات H^+ (اسید لاکتیک) و در پی به صورت یک لاکتات

خوک‌های ترشیده و هیپرترمی بدخیم (OMIM ۱۴۵۶۰۰)

در هیپرترمی بدخیم عوامل مختلفی، به خصوص درونی بیهوشی عمومی هائوتان، سبب افزایش مرجسته در درجه حرارت بدن، اسیدوز متابولیکی و تنفسی، هیپرکالمی و سختی عضله می‌شوند این ماهیجاری اثری غالب در حدود ۱ در ۱۵۰۰۰ کودکان و ۱ در ۱۰۰،۰۰۰ تا ۵۰،۰۰۰ بالغین رخ می‌دهد، مرگ ممکن است در ابتدای بیهوشی یک فرد حساس رخ دهد

پدیده‌ای مشابه هیپرترمی بدخیم در خوک‌ها رخ می‌دهد که به آن سندروم استرس خوک گفته می‌شود. این خوک‌ها پاسخ ضعیفی به

می‌گردد. گوشت خوک‌هایی که در اثر این بیماری مرده اند، رنگی و با pH بسیار پایین (یعنی، نزدیک به حالت ترشیده) می‌باشد در پاسخ به هائوتان، عضله اسکلتی افراد مبتلا سخت‌شده و تولید حرارت و اسید لاکتیک می‌کند شبکه سارکوپلاسمی یک گیرنده Ca^{2+} به مری عضله داده این گیرنده یک کانال آزادسازی Ca^{2+} است که مری حساس است. کاهش تقاضای میوه است به دلیل نقص در این پروتئین، آزادسازی نامناسب Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی و تحریک کنترل‌شده فریادهای تولید حرارت، شامل ATPase است. گلیکولیز، و برداشت حرارت، از این فرآیند است. برگشت‌پذیری و تولید حرارت زیادی، سیدوز لاکتیک و کاهش ATP آسیب می‌بیند

1 Porcine stress syndrome

اسیدوز لاکتیک

اسیدوز لاکتیک یک اختلال متابولیک است که در آن سطح لاکتات در خون به طور غیرطبیعی بالا می‌رود. این اختلال می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد.



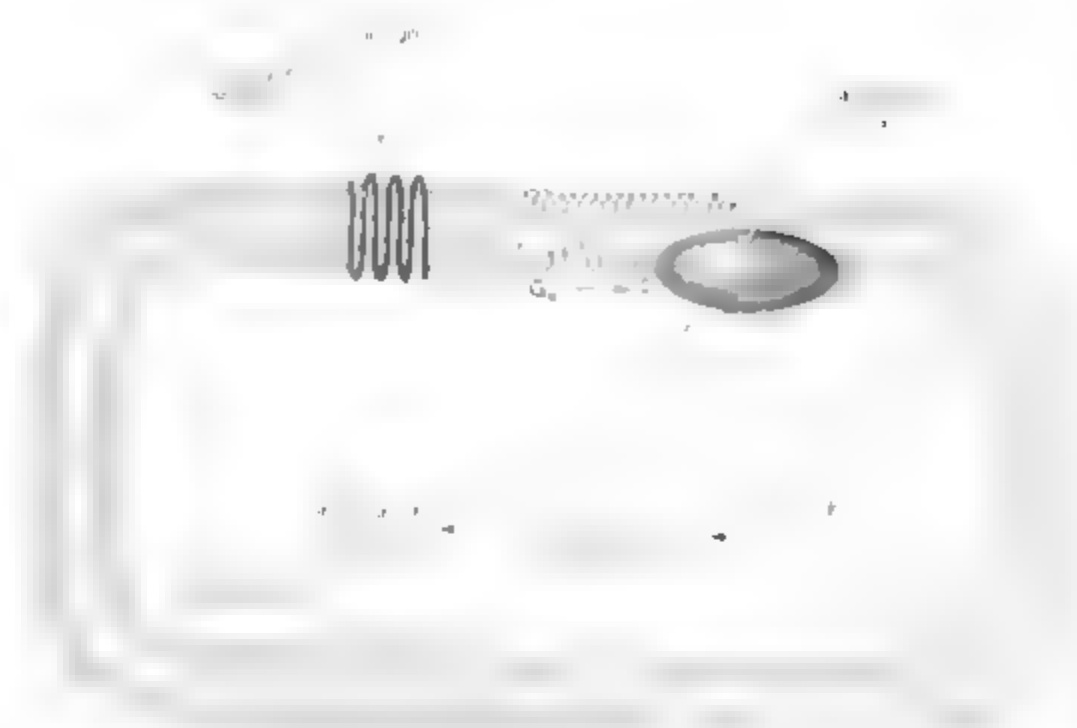
1 Phenformin

اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد.

اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد. اسیدوز لاکتیک می‌تواند به دلیل کاهش فعالیت آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز یا افزایش تولید لاکتات در بافت‌ها رخ دهد.

نظم ۶- فسفوریکتو-۱- کیناز توسط سترات

سیرری از بافت‌ها استفاده از اسیدهای چرب و اجسام کتون، به‌جای گلوکز، را به عنوان سوخت متابولیک ترجیح می‌دهند. اکثر این بافت‌ها قادر به استفاده از گلوکز هستند. اسیداسیون اسیدهای چرب و اجسام کتونی را ترجیح می‌دهد این موضوع سبب حفظ گلوکز برای بافت‌هایی نظیر مغز می‌شود که وابستگی مطلق به آن دارند. اسیداسیون

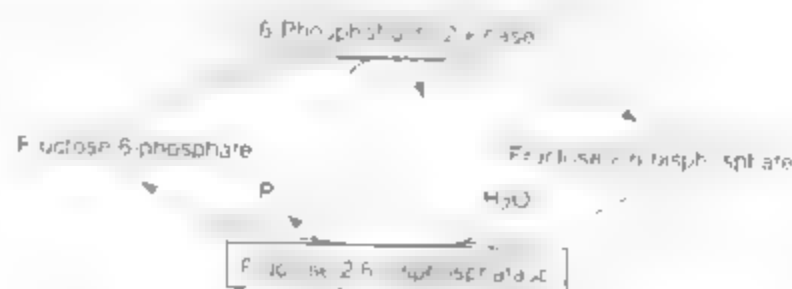


شکل ۱۷ ۱۵ مکانیسم مهار گلیکونیر گدئی توسط گلوکاگون. اتصال گلوکاگون به گیرنده عسائی خود از طریق فعالس یک پروتئین G بحرکتی Gs یک پروتئین عسائی (محیطی) سبب فعالساری آدنلات سیکلار (یک پروتئین عسائی داخلی) می شود. سبب (۱) باره به فعالساری



شکل ۱۸، ۱۵ ساختمان cAMP.

در این روش، ابتدا یک مقدار مشخص از ماده را در یک ظرف شیشه‌ای قرار می‌دهند و آن را با یک مقدار مشخص از ماده دیگر مخلوط می‌کنند. سپس این مخلوط را در یک ظرف دیگر قرار می‌دهند و آن را با یک مقدار مشخص از ماده دیگر مخلوط می‌کنند. این فرآیند را تا زمانی که به یک مقدار مشخص از ماده دیگر دسترس پیدا کنند، تکرار می‌کنند. این روش برای تعیین مقدار ماده در یک مخلوط بسیار مفید است.



نکته ۱۹ ۱۵ واکنش‌های درگیر در تولید و تجزیه هروکینوز ۶.۲- پس‌فسمات.



شکل ۱۵-۲۳ مکانیسم مهار گلیکولیز گلبی توسط کلوآگون و اپی نفرین از طریق کاهش فروکتور ۶-۲-پس- فسفات به واسطه cAMP توضیح شکل ۱۵-۱۹ را ببینید پیکان های ضخیم واکنش هایی را نشان می دهند که در حضور کلوآگون فعال هستند پیکان کوچک قبل از فروکتور ۶-۲-پس فسفات کاهش غلظت آن را نشان می دهد

با وجود اینکه گلیکولیز در کبد مهار می شود تا گلیکوز بری استفاده توسط سایر بافت ها



شکل ۲۵-۱۵ مکانیسم افزایش سرعت گلیکولیز کبدی در زمان کاهش غلظت گلوکاگون و اپی نفرین و افزایش انسولین خون. توضیحات مربوط به اشکال ۱۵-۱۷ و ۱۵-۲۳ را ببینید. گیرنده انسولین یک پروتئین غشاء پلاسمایی است. پیکان کوچک قبل از فروکتوز ۶-۲ بیس- فسفات اشاره به افزایش غلظت آن دارد. cAMP توسط cAMP فسفودی استراز به AMP تجزیه می‌شود.

در کبد، در زمان کاهش غلظت گلوکاگون و اپی نفرین و افزایش انسولین خون، سرعت گلیکولیز افزایش می‌یابد. این افزایش سرعت گلیکولیز به دلیل افزایش غلظت گلوکاگون و اپی نفرین و کاهش غلظت انسولین خون است. در کبد، در زمان کاهش غلظت گلوکاگون و اپی نفرین و افزایش انسولین خون، سرعت گلیکولیز افزایش می‌یابد. این افزایش سرعت گلیکولیز به دلیل افزایش غلظت گلوکاگون و اپی نفرین و کاهش غلظت انسولین خون است.



۶- فسفوفروکتو ۲ کیناز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز و سرطان

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد. این آنزیم در تمام بافت‌های بدن یافت می‌شود، اما در کبد و پانکراس به بیشترین مقدار وجود دارد. در بیماری‌های متابولیک، فعالیت این آنزیم کاهش می‌یابد و این می‌تواند منجر به تجمع گلوکز و فسفات فروکتو ۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) در بافت‌ها شود. این می‌تواند منجر به آسیب به بافت‌ها و در نهایت به سرطان شود. در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد. این آنزیم در تمام بافت‌های بدن یافت می‌شود، اما در کبد و پانکراس به بیشترین مقدار وجود دارد. در بیماری‌های متابولیک، فعالیت این آنزیم کاهش می‌یابد و این می‌تواند منجر به تجمع گلوکز و فسفات فروکتو ۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) در بافت‌ها شود. این می‌تواند منجر به آسیب به بافت‌ها و در نهایت به سرطان شود.



TIGAR و سرطان

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد. این آنزیم در تمام بافت‌های بدن یافت می‌شود، اما در کبد و پانکراس به بیشترین مقدار وجود دارد. در بیماری‌های متابولیک، فعالیت این آنزیم کاهش می‌یابد و این می‌تواند منجر به تجمع گلوکز و فسفات فروکتو ۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) در بافت‌ها شود. این می‌تواند منجر به آسیب به بافت‌ها و در نهایت به سرطان شود. در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد. این آنزیم در تمام بافت‌های بدن یافت می‌شود، اما در کبد و پانکراس به بیشترین مقدار وجود دارد. در بیماری‌های متابولیک، فعالیت این آنزیم کاهش می‌یابد و این می‌تواند منجر به تجمع گلوکز و فسفات فروکتو ۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) در بافت‌ها شود. این می‌تواند منجر به آسیب به بافت‌ها و در نهایت به سرطان شود.

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

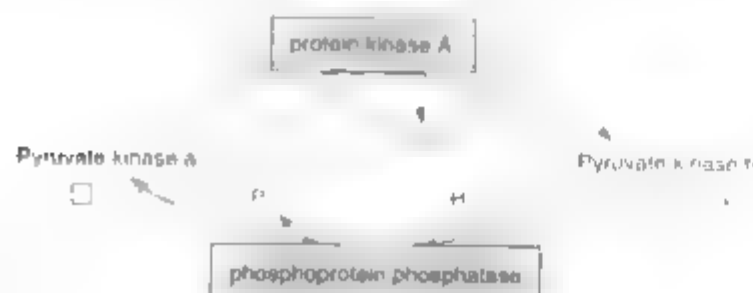
در بیماری‌های متابولیک، فسفاتاز فروکتور-۶.۲ سس فسفاتاز (F6Pase) نقش مهمی در متابولیسم گلوکز دارد.

گلول‌های قرمز بالغ وابستگی مطلقاً به فعالیت گسکولتیک برای تولید ATP دارند. ATP برای پمپ یون‌ها، به خصوص ATPase اسفند دهنده Na^+ و K^+ لازم است که شکل دیسکی مغز اطرافین آنها را حفظ می‌کند که به عبور آنها از مویرگ‌ها در هنگام تحویل اکسیژن به بافت‌ها کمک می‌کند. بدون ATP، سلول‌ها متورم و لیز می‌شوند کم‌خونی ناشی از تخریب بیش از حد گلول قرمز را کم‌خونی همولیتیک گویند. کمبود بیرووات کیسار مادر است، ولی معمول‌ترین نقص ژنتیکی گلیکولیز می‌باشد که منجر به کم‌خونی همولیتیک می‌شود اکثر معاران ۵ تا ۲۵ / مبران بیرووات کیسار اریتروسیته طبیعی را دارند و جریان گسکولیز شدیداً محدود است که منجر به کاهش قابل توجه غلظت ATP می‌شود ترکیبات واسطه گلیکولیز قبل از مرحله بیرووات کیسار تجمع می‌یابند، درحالی‌که

علت های مربوط به پیرووات و لاکتات کاهش پیدا می کند. میرن ۳،۲- بیس فسفوکلیرات افزایش می یابد. در نتیجه، کم حوی در برخی بیماران بهتر از حالتی تحمل می شود که می توان از کاهش بی بیمنت، به اکسیژن به دلیل افزایش ۳،۲- بیس فسفوکلیرات به سبب موجود در رتیکولوسیت های بیماران طبیعی است. هر چند در کمبود پیرووات کیسار، این گلول های قرمز مانع میتوکندری هایی دارند که به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید ATP می کنند. بدین ریکولوسیت ها به گلول های قرمز منجر به اردست رفس میتوکندری ها و بستگی کامل به گلیکولیر برای تولید ATP می شود. این سدول های مانع سریعاً گردش خون بردشت می شوند. کم حوی به این دلیل ایجاد می شود به سبب سدول ها نمی تواند با سرعت کافی با حوسازی جایگزین شوند.

به عنوان یک فعال‌کننده حدودی پروتئین عمل می‌کند. آنتی‌جین همچنین به ...
...
...
تحریک گلوکز، زیر کندی توسط گلوکز را می‌نواخت محدودی بر اساس مهار پروت
کتاز از طریق فعال‌سازی پروتئین کتاز A توسط cAMP بوحیه نمود. این موضوع به طور
کامل در قسمت ۵-۱۵ در بحث گلوکونوزیر مورد بررسی قرار خواهد گرفت.
پروتئین ... همانند گلوکوکتاز، در کد توسط مصرف بالای کربوهیدرات و میراث
بالای انسولین تحریک می‌شود. یکی از دلایل است که چرا افراد خوب - تعدیه شده
طریقت بسیار بیشتری برای استفاده از کربوهیدرات، مست به افراد ناشنا یا یک فرد دیابتی.
دارد (ارتباط بالایی ۴-۱۵)

سلول‌های سرطانی یک پروفرم خاص پیرووات کیناز، تحت عنوان PKM2، را بیان می‌کند که یک واژبات اسپلانینگ شکل عضلانی پیرووات کیناز (PKM1) است. PKM2



شکل ۲۸-۱۵ گلوکاکوکون از طریق cAMP تنظیم می‌شود.

بیرووات کیناز M2 و سرطان

نمادی سلول‌های سرطانی PKM2 را بیان می‌کند که یک انزیم بیروفرم بیروفرم گسار موجود در ریزان است، ولی در بافت‌های طبیعی باقیمانده وجود ندارد. با حذف این سلول‌ها، سلول‌های سرطانی برای تکثیر خود قادر به تولید انرژی نیستند. سلول‌های سرطانی با استفاده از PKM2، انرژی را به سرعت به انرژی خود تبدیل می‌کنند. این امر به آن‌ها کمک می‌کند تا در شرایط کمبود انرژی، انرژی را به سرعت به انرژی خود تبدیل کنند. این امر به آن‌ها کمک می‌کند تا در شرایط کمبود انرژی، انرژی را به سرعت به انرژی خود تبدیل کنند.

بر اساس نتایج فوق الذکر، می‌توان گفت که PKM1 و PKM2 در سلول‌های سرطانی می‌توانند به عنوان اهداف درمانی برای درمان سرطان سینه در نظر گرفته شوند. به همین دلیل، در این مطالعه، به بررسی اثرات PKM1 و PKM2 در سلول‌های سرطانی سینه پرداخته شد. نتایج این مطالعه نشان داد که PKM1 و PKM2 در سلول‌های سرطانی سینه به عنوان اهداف درمانی مناسب برای درمان سرطان سینه در نظر گرفته می‌شوند. به همین دلیل، در این مطالعه، به بررسی اثرات PKM1 و PKM2 در سلول‌های سرطانی سینه پرداخته شد. نتایج این مطالعه نشان داد که PKM1 و PKM2 در سلول‌های سرطانی سینه به عنوان اهداف درمانی مناسب برای درمان سرطان سینه در نظر گرفته می‌شوند.

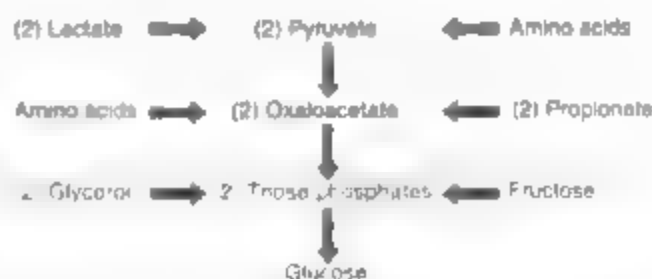
۵-۱۵. گلوکونئوزنز

سیرگلوکر برای مقابله با سردی

۱- حوض گدوگر از سوسنهای غیرکرومیدراتی و گدوگونوتر گویند. اسیدهای آمینه
مختصی به این لاکتات، پروت، پدی-... اکسیدان مساع...
۲- گدوگر همچنین به لایه...
۳- گدوگر...
۴- ...
۵- ...
۶- ...
۷- ...
۸- ...
۹- ...
۱۰- ...
۱۱- ...
۱۲- ...
۱۳- ...
۱۴- ...
۱۵- ...
۱۶- ...
۱۷- ...
۱۸- ...
۱۹- ...
۲۰- ...
۲۱- ...
۲۲- ...
۲۳- ...
۲۴- ...
۲۵- ...
۲۶- ...
۲۷- ...
۲۸- ...
۲۹- ...
۳۰- ...
۳۱- ...
۳۲- ...
۳۳- ...
۳۴- ...
۳۵- ...
۳۶- ...
۳۷- ...
۳۸- ...
۳۹- ...
۴۰- ...
۴۱- ...
۴۲- ...
۴۳- ...
۴۴- ...
۴۵- ...
۴۶- ...
۴۷- ...
۴۸- ...
۴۹- ...
۵۰- ...
۵۱- ...
۵۲- ...
۵۳- ...
۵۴- ...
۵۵- ...
۵۶- ...
۵۷- ...
۵۸- ...
۵۹- ...
۶۰- ...
۶۱- ...
۶۲- ...
۶۳- ...
۶۴- ...
۶۵- ...
۶۶- ...
۶۷- ...
۶۸- ...
۶۹- ...
۷۰- ...
۷۱- ...
۷۲- ...
۷۳- ...
۷۴- ...
۷۵- ...
۷۶- ...
۷۷- ...
۷۸- ...
۷۹- ...
۸۰- ...
۸۱- ...
۸۲- ...
۸۳- ...
۸۴- ...
۸۵- ...
۸۶- ...
۸۷- ...
۸۸- ...
۸۹- ...
۹۰- ...
۹۱- ...
۹۲- ...
۹۳- ...
۹۴- ...
۹۵- ...
۹۶- ...
۹۷- ...
۹۸- ...
۹۹- ...
۱۰۰- ...

چرخه‌های گرمی و آلاین

۱- هر چه در حرجه نفس در دهانه هفت است - سی تا حقیقت مفادش گویا - همان است
حرجه کُری (یا چرخه گدوکز - لاکنات) و چرخه الانین و چرخه تیدون و این سه
۲- همه به گدوکز و برادرش و به در - و چون گدوکز و مفادش را در دهانه
چشمی است هر دو حرجه معیه پیوسته و گدوکز برتری را بر هفت هفتی و به هفت
۳- معیه و هفت هفتی برتری را در دهانه برتری شرکت در این حرجه هفت هفتی
۴- چشمی هم است و این را در دهانه برتری شرکت در این حرجه هفت هفتی و به هفت



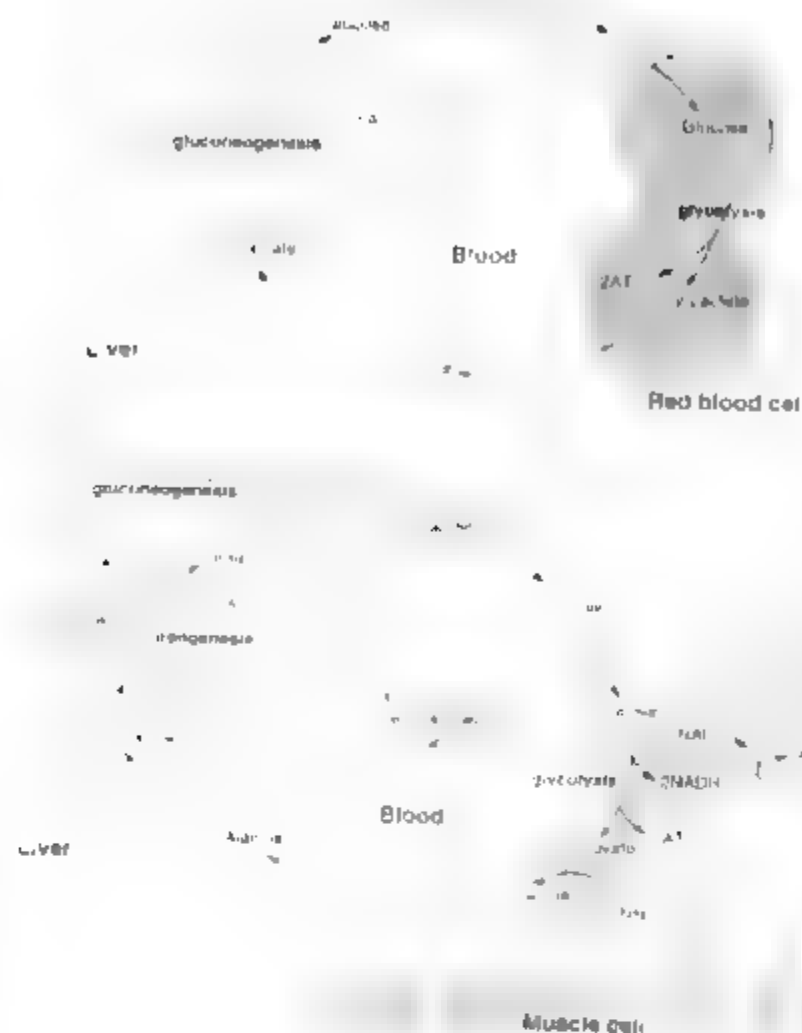
سکال ۲۹ ۱۵ خلاصه مسیرهای گدوگونوار که پیش سازهای سوستراین اصلی این فرایند را نشان می دهند.



هیپوگلیسمی و اطفال نارس

در مقایسه با نوزادان دوره-کامل یا سن بارداری مناسب، نوزادان نارس و کوچک از نظر سن بارداری، حساسیت بیشتری به هیپوگلیسمی دارند. به طور کلی، کودکان همچنین حساسیت بیشتری نسبت به بالغین دارند، زیرا نسبت معده به بدن در آنهاست نسبت به معده بزرگتر و نسبت به بقیه بدن مصرف می‌کند. اطفال نوزاد ظرفیت محدودی برای کتوزیز دارند که به شکل آشکاری به دلیل نمره ضعیف انتقال اسیدهای چرب زنجیر بلند به داخل میتوکندری‌ها می‌باشد. از آنجایی که استفاده از اجسام کتون توسط معز مستقماً متناسب با غلظت اجسام کتون در گردش خون است، نوزاد نمی‌تواند با استفاده از اجسام کتون، به میزان زیادی از گلوکز صرف‌نظر کند. لذا معز نوزاد تقریباً همیشه به سه راه می‌تواند به انرژی خود را تأمین کند: گلوکز، گلیکولیز و گلیکونئوسینز. می‌باشد.

ظرفیت سنتز گندی گلوکز از لاکتات و آلانین نیز در نوزادان محدود است، زیرا انزیم محدودکننده سرعت فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز طی چند ساعت ابتدایی بعد از تولد به مقادیر بسیار کمی وجود دارد. البته این آنزیم به میزان مورد نیاز برای جلوگیری از هیپوگلیسمی در هنگام استرس ناشتایی، نیاز به چند ساعت زمان دارد. نوزادان نارس و کوچک از نظر سن بارداری، همچنین ذخایر کمتر گلیکوژن کبدی را دارند. در هنگام ناشتایی، ذخایر گلیکوژن نوزادان سریع‌تر تخلیه می‌شود، لذا این نوزادان در مقایسه با نوزادان طبیعی، وابستگی بیشتری به گلوکونئوسینز دارند.



شکل ۱۵-۳۰ ارتباط بین گلوکونئوسینز در کبد و گلیکولیز در بقیه بدن. (a) چرخه کُری (b) چرخه آلانین

کند. یک تفاوت اساسی بین این دو چرخه در این است که NADH تولیدی به طریق گسسته در چرخه آلانین صرف احیاء پیرووات به لاکتات نمی‌شود؛ در صورتی که این عمل احیاء پیرووات برای تبدیل به آلانین از طریق ترانس آمیناسیون با گلیکونئوسینز انجام می‌دهد. در بافت‌هایی که میتوکندری دارند، اکسی‌والان‌های احیاء کننده NADH توسط شاتل‌های مالات-آسپارات یا شاتل گلیسرول-فسفات برای ستر ATP به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو به داخل میتوکندری‌ها انتقال داده می‌شود.



نتیجه قابلیت تولید پنج تا هفت مولکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز در بافت‌های محیطی است که در چرخه آلانین شرکت می‌کنند. در چرخه کُری (شکل ۱۵-۳۰)، آنها

دو مولکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز تولید می شود.



- کبد برای سنتز گلوکز نیاز به شش مولکول ATP می‌باشد. چرخه آلانین (شکل ۳-۱۵) برزی را از کبد به بافت‌های محیطی انتقال می‌دهد و به دلیل تولید پنج تا هفت مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز، این انرژی کارآمدتر می‌باشد. هرچند، چرخه آلانین میو را در اختیار کبد قرار می‌دهد که می‌بایست به صورت اوره دفع گردد.

ص ۱۰۶، برای این منظور نیاز به چهار مولکول ATP برای هر مولکول اوره تولیدی است و میزان ATP مورد نیاز به ۱۰ مولکول به ازای هر مولکول گلوکز در طی چرخه

تولید شش می‌دهد.



۱- منبع: خبر به کسب و عینکداری در بافت محلی، مسدود نماید.

..... : لا کتاب کی خرید پر ۱۰۰ روپے



در این حالت، انرژی لازم برای حرکت دادن یون‌ها از طریق یک پمپ یون (ATPase) تأمین می‌گردد. این پمپ با مصرف انرژی (ATP)، یون‌ها را از داخل سلول به خارج پمپ می‌کند. در نتیجه، غلظت یون‌ها در خارج سلول بالاتر از داخل سلول می‌ماند.

۳. NADH^{+} (۱۵۳) - این ماده به واسطه یون H^{+} به NAD^{+} تبدیل می شود.

per questo, la scelta di un'area di studio è di fondamentale importanza. In questo lavoro, l'area di studio è stata scelta in base a due criteri principali: la presenza di un alto livello di inquinamento e la presenza di una popolazione vulnerabile. L'area di studio è stata scelta in base a questi due criteri, e non per caso.

1. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

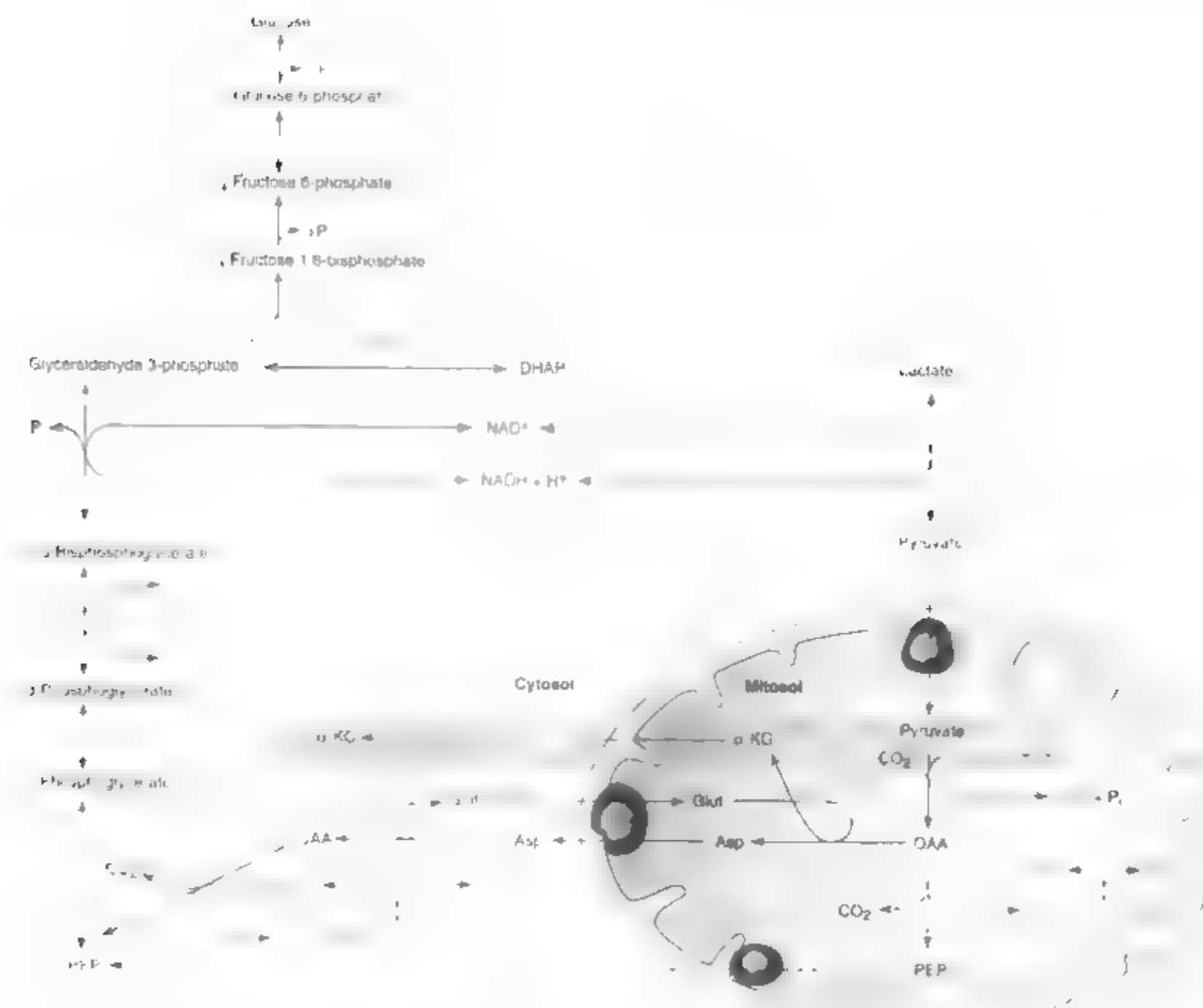
همچنین PEP می‌شود که توسط پیرووات کربوکسیلاز با ATP و PEP

مشی سمار به بعد GTP ۵۰٪ می‌گردد (میکر ۳۲-۱۵) GTP واسطه فعالیت

پیدا شئی وراثت کیسے: $(GDP + ATP \rightarrow GTP + ADP)$ معادل ATP سے بنو۔

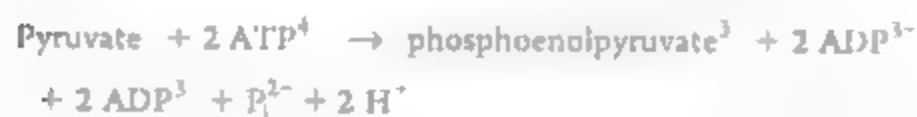
۱۰ فیصد PEP کے بریکس کی بنا پر HCO_3^- کی مقدار

$$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$



شکل ۳۱-۱۵ مسیر گلوکونئوز از لاکتات. پس سوکدیری در این فرید نشان داده شده است. مکان‌های مقطع اشاره به راه دیگری دارند که از PEP کربوکسی‌کسار سوکدیری به جای پروتیریم سنتزولی استفاده می‌کند. محف‌ها OAA، اگرانوسبب α-KG، کتونوبارت، PEP، فسفونول‌پیروات، و DHAP دی‌هیدروکسی‌پس فسف

مرتبط می‌شوند با جمع این واکنش‌ها با واکنش‌های ۳۲-۱۵ جوهمه داشت



سایرین، هریه تبدیل پیروات به PEP طی گلوکونئوز برای سول دو مولکول ATP است. این مرحله تبدیل PEP به پیروات طی گلیکولیری است که تنها یک مولکول ATP تولید می‌کند.



شکل ۱۵-۲۲ مراحل چهارم از تولید فسفاتیدیل پیرووات از پیرووات. واکنش‌ها به ترتیب توسط پیرووات کربوکسیلاز و PEP کربوکسی‌کیناز کاتالیز می‌شوند.

در مرحله اول، پیرووات با CO_2 و ATP به اکسی‌پیرووات تبدیل می‌شود. در مرحله دوم، اکسی‌پیرووات با H_2O و ATP به فسفاتیدیل پیرووات (PEP) تبدیل می‌شود. PEP یک ترکیب سه‌کربنه است که در مرحله بعدی به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله سوم، PEP با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله چهارم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله پنجم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله ششم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله هفتم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله هشتم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله نهم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله دهم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود.

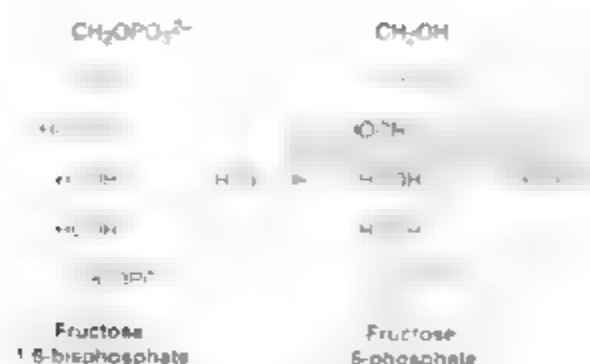
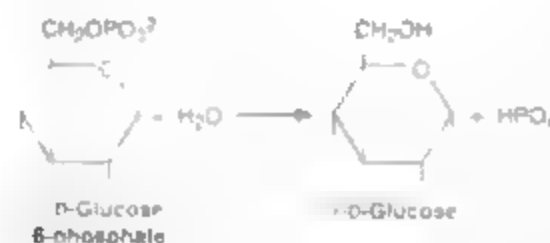


Figure 15-29 Reaction catalyzed by fructose 1,6-bisphosphatase

شکل ۱۵-۳۳ واکنشی که توسط فروکتوز ۱,۶-بیس‌فسفاتاز کاتالیز می‌شود.

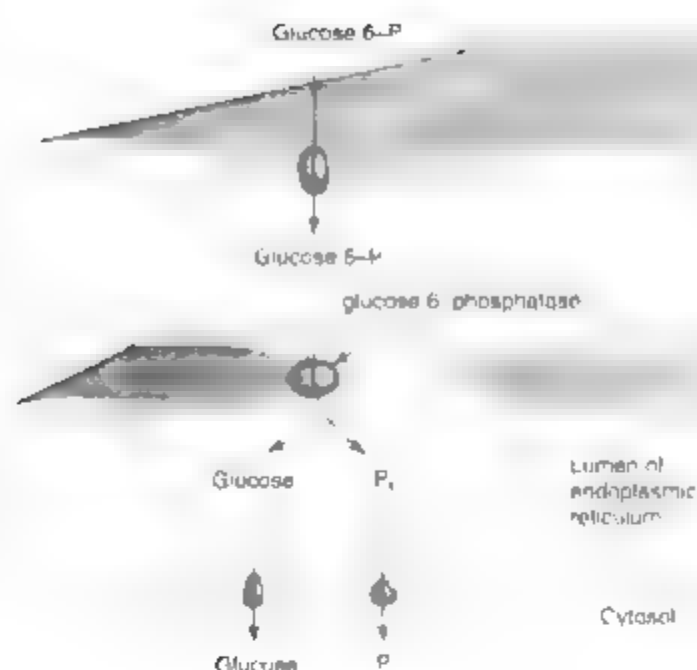


شکل ۱۵-۳۴ واکنشی که توسط گلوکز ۶-فسفاتاز کاتالیز می‌شود.

سایر ترکیب‌های گلیکولیتیک در جهت عکس در گلیکولیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در مرحله اول، PEP با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله دوم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله سوم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله چهارم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله پنجم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله ششم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله هفتم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله هشتم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله نهم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله دهم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود.

در مرحله اول، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله دوم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله سوم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله چهارم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله پنجم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله ششم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله هفتم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله هشتم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله نهم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود. در مرحله دهم، گلوکز با H_2O و ATP به گلوکز تبدیل می‌شود.



شکل ۱۵-۳۵ گلوکز ۶- فسفات توسط گلوکز ۶- فسفاتاز موجود در سطح مجرای شبکه آندوپلاسمی هیدرولیز می‌شود. سه اسهال دهنده نقش دارند: اولی گلوکز ۶- فسفات را به داخل محراب انتقال می‌دهد، دومی P را به سیتوزول برمی‌گرداند، و سومی گلوکز را به سیتوزول برمی‌گرداند.

G6P از عرض عشاء شبکه آندوپلاسمی عبور می‌دهد. نقص ژنتیکی در انتقال دهنده به فسفاتاز باعث اختلال در گلوکونوژنز می‌شود که نتیجه آن تجمع شکر در کبد می‌باشد که بعداً در متابولیسم گلیکوژن به آن اشاره خواهد شد.

۱۵-۳۶ اثر اسیدهای آمینه بر مسیر گلیکوژن

تمامی اسیدهای آمینه، به غیر از لوسین و لیزین، قادر به تأمین کربن مورد نیاز برای ستر خالص گلوکز به طریق گلوکونوژنز هستند (ص ۸۳۹). در صورتی که کاتابولیسم یک اسید آمینه منجر به تولید پیرووات یا اگرالوئاستات شود، امکان سنتز خالص گلوکز از آن اسید آمینه وجود دارد. اگرالوئاستات یک ترکیب واسطه در گلوکونوژنز است و پیرووات به راحتی توسط پیرووات کربوکسیلاز به اگرالوئاستات تبدیل می‌شود (شکل ۱۵-۳۶ را ببینید). کاتابولیسم اسیدهای آمینه نیاز به تعدیه چرخه TCA با کربن در چند نقطه دارد تا زمانی که ستر خالص یک ترکیب واسطه چرخه TCA رخ می‌دهد. ستر خالص اگرالوئاستات ادامه خواهد یافت. واکنش‌هایی که منجر به سنتز خالص ترکیبات واسطه چرخه TCA می‌شوند را واکنش‌های آناپروتنیک (آنابلیک) گویند که به دلیل فراهم‌سازی مکان سنتز خالص اگرالوئاستات، از گلوکونوژنز حمایت می‌کند. واکنش‌هایی که توسط پیرووات کربوکسیلاز و گلوبالین دهیدروژناز کاتالیز می‌شوند، مثال‌های خوبی از واکنش‌های آنابلیک هستند.



Anaplerotic reactions: Anaplerosis

در مرحله اول، اسیدهای آمینه به صورت α -کئتو اسیدها تبدیل می‌شوند. این فرآیند می‌تواند به روشهای مختلفی انجام گیرد. در برخی موارد، گروه آمین اسید آمینه به صورت آمونیاک (NH_3) آزاد می‌شود و در برخی دیگر، اسید آمینه به صورت α -کئو اسیدها تبدیل می‌شود. در مرحله دوم، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. این فرآیند می‌تواند به روشهای مختلفی انجام گیرد. در برخی موارد، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. در برخی دیگر، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند.



در مرحله سوم، α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. این فرآیند می‌تواند به روشهای مختلفی انجام گیرد. در برخی موارد، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. در برخی دیگر، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند.



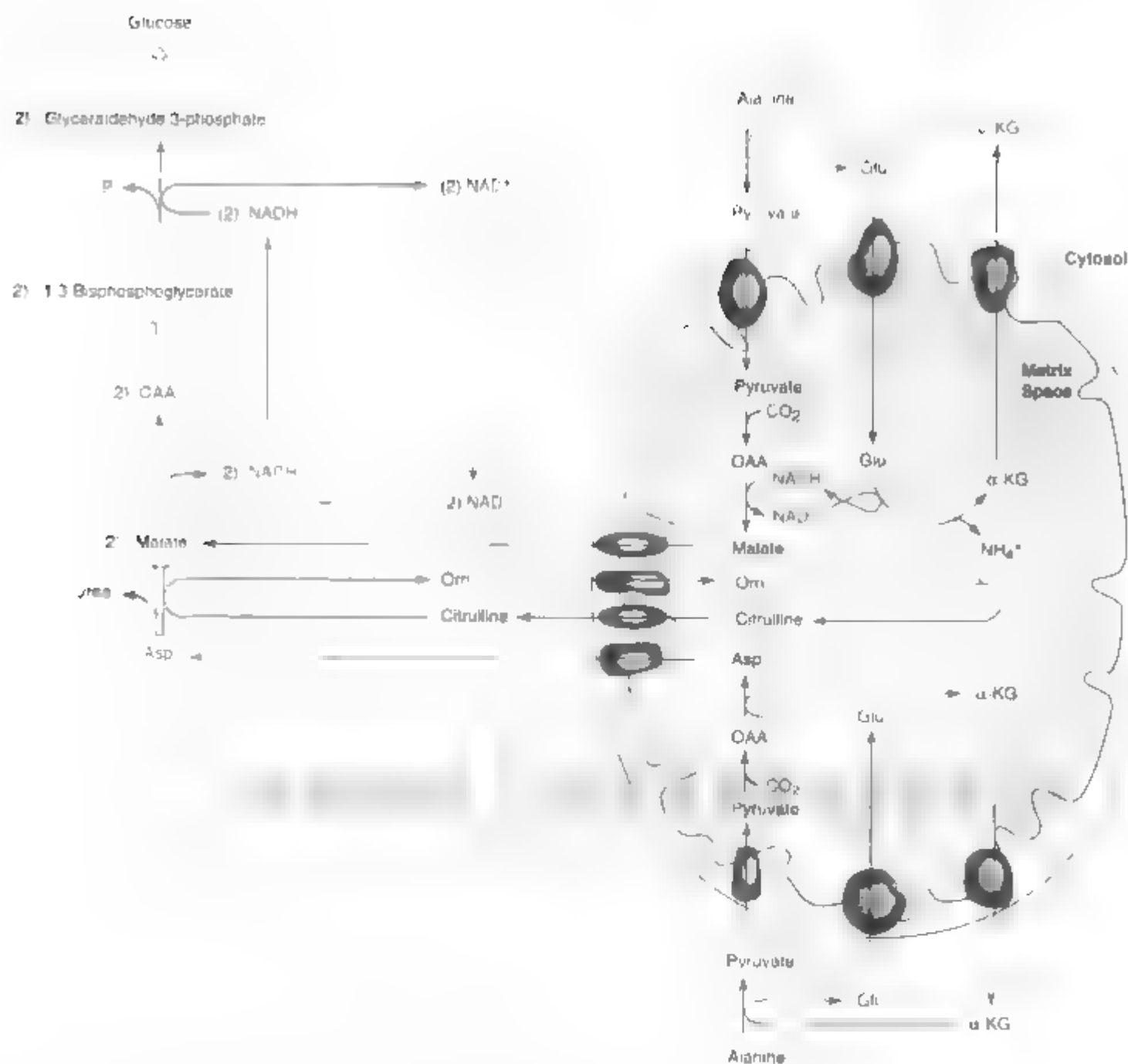
در مرحله چهارم، α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. این فرآیند می‌تواند به روشهای مختلفی انجام گیرد. در برخی موارد، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. در برخی دیگر، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند.



در مرحله پنجم، α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. این فرآیند می‌تواند به روشهای مختلفی انجام گیرد. در برخی موارد، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند. در برخی دیگر، α -کئو اسیدها به صورت α -کئو اسیدهای سه کربنه (α -ketoglutarate) تبدیل می‌شوند.

جدول ۱۵-۱. اسیدهای آمینه گلوکوزسک و کتوزنیک

گلوکوزنیک	کتوزنیک	هر دو
آلانین	آلانین	آلانین
گلوتامات	گلوتامات	گلوتامات
پیروات	پیروات	پیروات
لاکتات	لاکتات	لاکتات
اسیدهای آمینه	اسیدهای آمینه	اسیدهای آمینه



شکل ۲۶-۱۵ مسیر گلوکونوژنز از آلانین و ارتباط آن با ستر اوره. مخفف OAA اگر اوستاب Asp آسپارتات، Otc اوربیتس Glu گلوئامات، α-KG α-کتوگلوئامات



دکربوکسیلاسیون سترات توسط چرخه TCA منب تولید مجدد اگر الوامتات می شود



جمع من واكش ها، واكشی مجموع يك دور چرخه TCA حاصل می شود



لذا ستر خالص يك ترکیب واسط چرخه TCA طی اکسیداسیون کامل استیل کو توسط چرخه TCA صورت نمی پذیرد. به همین دلیل حیوانات قادر به ستر گلیوکز از استیل کوآ نیستند.



این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

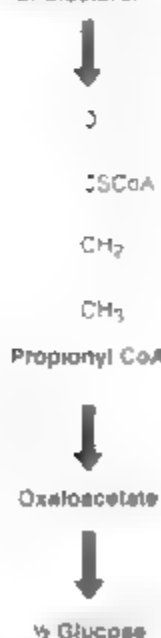
کربن روغن سبک می‌شود

در این فرآیند، اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند. این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند. این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

در این فرآیند، اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

در این فرآیند، اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

Phytanic acid
Odd chain
fatty acids
Valine
isoleucine
cholesterol



شکل ۳۸ ۱۵ مسیر گلوکونئوز از پروپویل کوآ.

این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

در این فرآیند، اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند. این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

در این فرآیند، اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند. این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

در این فرآیند، اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند. این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

همچنین از فروکتوز سنتز می‌شود

این فرآیند در میتوکندری رخ می‌دهد و در آن اسیدهای چرب به اجزای کوچکتری به نام CO_2 و H_2O تجزیه می‌شوند.

گلوکونوژنز نیاز به مصرف ATP دارد

در این مسیر، برای سنتز یک مولکول گلوکز از لاکتات نیاز به مصرف ۴ مولکول ATP می‌باشد. در این مسیر، ۱۰ مولکول ATP مصرف می‌شود. این انرژی برای سنتز گلوکز از لاکتات و برای سنتز گلوکز از گلیسرول و اسیدهای چرب در خون و با مساعدت می‌کند. این اسیدهای چرب توسط میتوکندری مول‌های شدیدی به حبه کتونی اکسید می‌شوند که همراه با تولید مقادیر زیادی ATP می‌باشد.



نیونوئوریز محل‌های مفهومی برای تنظیم دارد

در این مسیر، محل‌های مختلفی وجود می‌شود (شکل ۴۲-۱۵). این مسیرها که در دانه‌ها و در محل‌های برگشت گلیکولیز می‌دارند، یعنی پیرووات کربوکسیلاز، PEP کربوکسیلاز، گلیکولیز ۶-فوسفاتاز، اساساً در تنظیم مسیر گلیکولیز و پیرووات کربوکسیلاز گلیکولیز گلیکولیز می‌کنند. مهار گلیکولیز

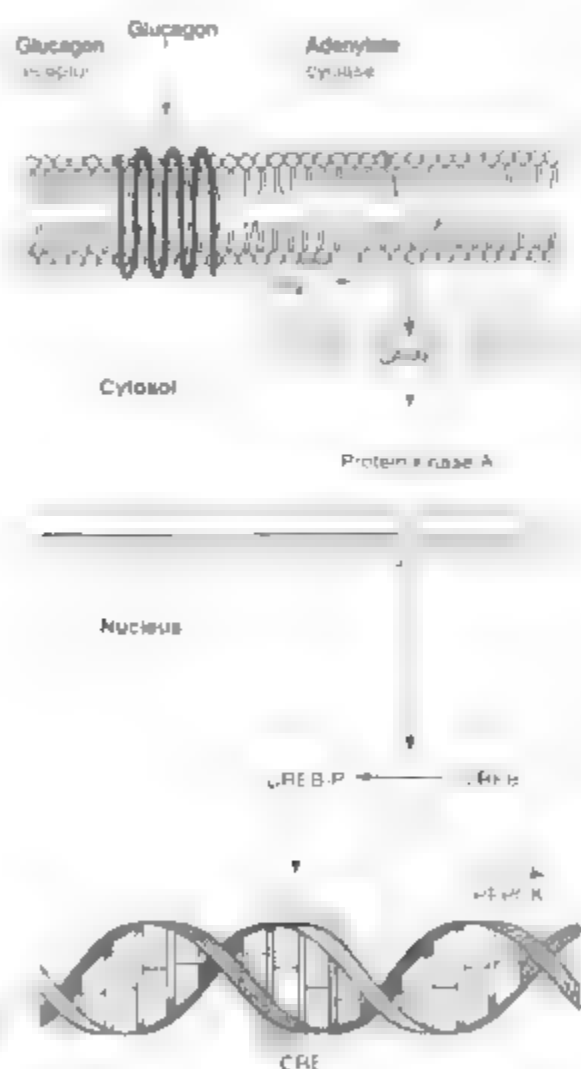


شکل ۴۲-۱۵: خصوصیات مهم تنظیم آلوستریک گلوکونوژنز

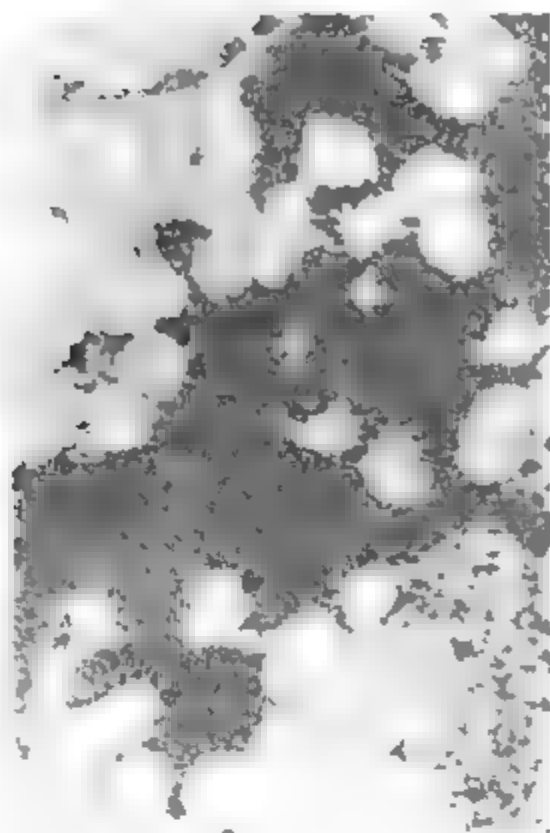
۱- مردن فسفریلاسیون غیرفعال است. گلوکاگون آدیلات سیکلاز را در جهت تولید CAMP فعال می‌کند که باعث ساری پروتئین A منجر به فسفریلاسیون و غیرفعال پروتئین کیاز می‌شود. غیرفعال ساری این اثر به گلیکولیتیک از طریق مهار تبدیل PEP به پیرووات، مسبب تحریک گلوکونوزیر می‌گردد گلوکاگون همچنان گلوکونوزیر از طریق کاهش غلظت فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات فعال می‌کند که یک فعال کننده ترکیب ۶ فسفوفروکتو - ۱ کب ، یک مهر کننده آلوستریک فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات است گلوکاگون از طریق پیدار دوم CAMP خود، فسفریلاسیون اثر به شوکاره ۶- فسفو - فروکتو - ۲- کیاز فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات را تحریک می‌کند که نتیجه آن غیرفعال ساری فعالیت کیازی و فعال ساری فعالیت فسفاتازی است کاهش میزان فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات توسط گلوکاگون، منجر به کاهش فعالیت ۶- فسفوفروکتو - ۱- کیاز و افزایش ۶،۱- بیس فسفات می‌گردد (شکل ۲۲-۱۵) ترکیب افزایش تبدیل FBP

۲- کاهش مربوطه در میزان گلوکونوزیر می‌باشد. فریب فروکتوز ۶- فسفات نیز از طریق مهار گلوکوکیزاز از طریق پروتئین کیاز، موجب تسریع در گلوکونوزیر می‌شود

۳- سانس از طریق فعال ساری CAMP فسفودی استراز، مهار پروتئین کیاز A و فعال ساری فسفاتاز، با اثرات گلوکاگون مخالفت می‌کند

[illegible]

شکل ۴۲ ۱۵ گلوکاگون رپوئسی ژن PEP کربوکسیلاز
را قریب می دهد. محققان PEP PEPC کربوکسیلاز
CREB عنصر پاسخ به CAMP CREB. پروموتیونی به
عنصر پاسخ به CAMP



شکل ۱۵-۳ میکروگراف الکترونی که گرانول‌های گلیکولیز را در یک سلول کبدی نشان می‌دهد. این گرانول‌ها در یک شبکه‌ای از پروتئین‌ها قرار دارند.

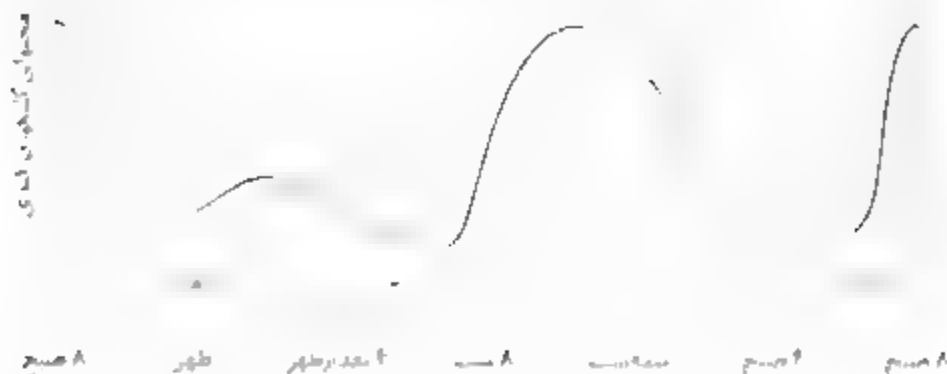
۱۵-۴ گلیکولیز و کسکولیز

گلیکولیز و کسکولیز فرآیندهایی هستند که در تمام سلول‌ها رخ می‌دهد و به تولید انرژی و پیش‌سازهای بیوشیمیایی منتهی می‌شود. گلیکولیز فرآیندی است که در آن گلوکز به پیروات تبدیل می‌شود و کسکولیز فرآیندی است که در آن پیروات به استات تبدیل می‌شود. این فرآیندها در میتوکندری و سیتوپلاسم رخ می‌دهد. گلیکولیز و کسکولیز به تولید انرژی و پیش‌سازهای بیوشیمیایی منتهی می‌شود. گلیکولیز و کسکولیز فرآیندهایی هستند که در تمام سلول‌ها رخ می‌دهد و به تولید انرژی و پیش‌سازهای بیوشیمیایی منتهی می‌شود. گلیکولیز فرآیندی است که در آن گلوکز به پیروات تبدیل می‌شود و کسکولیز فرآیندی است که در آن پیروات به استات تبدیل می‌شود. این فرآیندها در میتوکندری و سیتوپلاسم رخ می‌دهد. گلیکولیز و کسکولیز به تولید انرژی و پیش‌سازهای بیوشیمیایی منتهی می‌شود.

۴-Glycosidic linkage

۶-Glycosidic linkage

شکل ۱۵-۴ دو نوع اتصال موجود در بین مولکول‌های گلوکز که در گلیکولیز یافت می‌شود.



شکل ۱۵-۴۷ تغییر در محتوای گلیکوز کبدی در وعده‌های غذایی و طی ناشتای شبانه

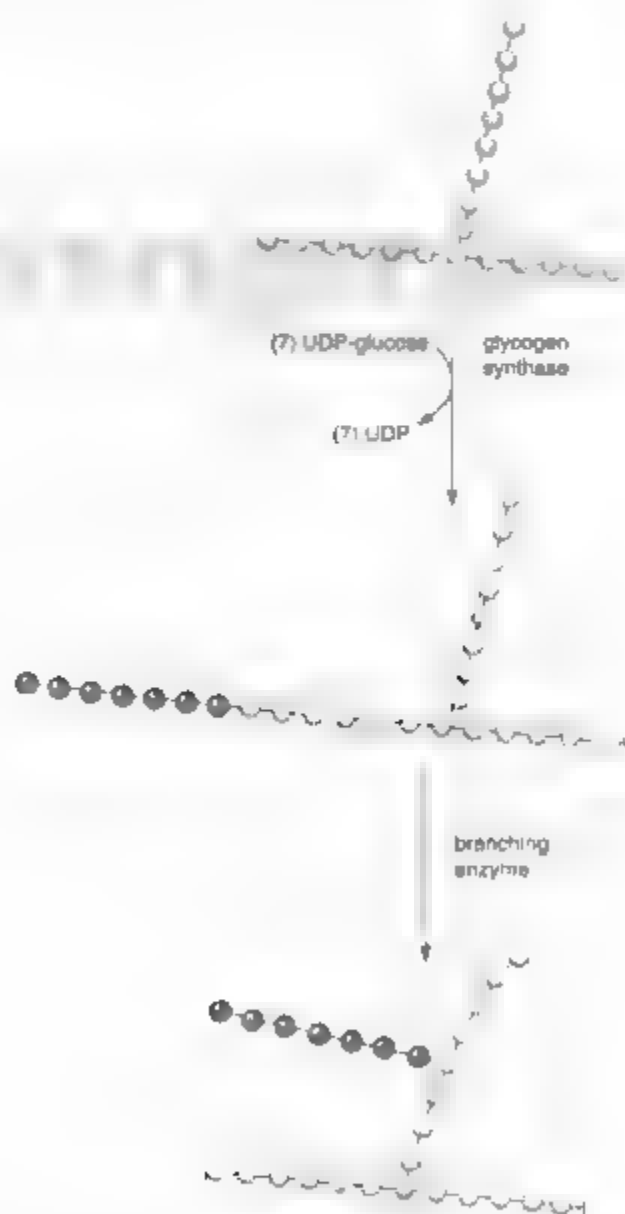
گلیکوز در کبد و عضله به دلیل کاملاً متفاوتی ستر می‌شود گلیکوز عضلانی ذخیره‌ای از سوخت برای تولید ATP در داخل سلول است، در حالی که گلیکوز کبدی یک ذخیره گلوکز برای حفظ تعادل گلوکز خون می‌باشد به ناصه کوتاهی بعد از غذا می‌راند گلیکوز کبدی بالا است و سپس به حد سطح کاهش یافته و از آن برای حفظ میزان گلوکز خون (شکل ۱۵-۴۷) در سطح وعده‌های غذایی و طی ناشتای شبانه استفاده می‌شود. در انسان و موش‌های صحرایی، گلیکوز ذخیره‌شده ۱۲ تا ۲۴ ناشتای باقی می‌ماند، البته این مدت به مدت ناشتای بستگی به این دارد که یا فرد مورد نظر ساکن است و یا

هرچند، به دلیل محدوده نفاذ شاخه، حدود ۸ گلیکوز عضلانی در سلول یافت به گلوکز آزاد تحریر می‌گردد که بیشتر از صرف گلیکوز در عضله می‌شود از آنجایی که عضله فرد گلوکز ۶ قهقار است و بیشتر گلوکز را تولیدی کانولر می‌شود، گلیکوز عضلانی برای حفظ میزان گلوکز خون در هنگام ناشتای مهم نیست برعکس، گلیکوز کبدی یک منبع مهم گلوکز خون در حالت بعد از غذا می‌باشد از طرف دیگر، گلیکوز عضلانی نقش مهمی در پاکسازی گلوکز از خون بعد از خورد غذا می‌باشد و گلیکوز عضلانی گلیکوز کبدی نیز نقش دارد، ولی اهمیت آن کمتر از ستر گلیکوز در عضله است. فعالیت باعث به حرکت درآمدن گلیکوز عضله برای تولید ATP می‌شود. فبرهای عضله فرم جریان خون بالایی دارند، میزان موگلیوس آنها بالا است، و متراکم از میتوکندری هستند گلیکوز می‌که در این سلول‌ها به حرکت در می‌آید، به پیرووات تبدیل می‌شود که در ادامه توسط چرخه اسید تری‌کربوکسیک (TCA) به CO_2 و H_2O تبدیل می‌شود فبرهای عضلانی سعاد میزان موگلیوس و تعداد میتوکندری کمتری دارند گلیکوزولر در داخل این سلول‌ها فقط سوستر را برای گلیکولر فراهم می‌کند و در اکثر موارد محصول انتهایی لاکتات می‌باشد فبرهای عضله صاف طرف بیشتری برای گلیکوزولر و گلیکولر دارند، ولی فقط می‌تواند مدت کوتاهی با ظرفیت کامل فعالیت کند عضله سه و پای مرغ به ترتیب مثال‌های خوبی از عضلات سعاد و فرم هستند عضله سه مرغ

اراد بودن را داشته باشد، اتصال کووالان به پروتئینی به نام گلیکوژین در داخل هسته مرکزی آن دارد (در ص ۸۶۱ شرح داده شده است). UDP که به عنوان یک محصول واکنش گلیکوژن سنتاز تولید می شود، توسط نوکلئوزید دی فسفات کیاز به UTP تبدیل می گردد.

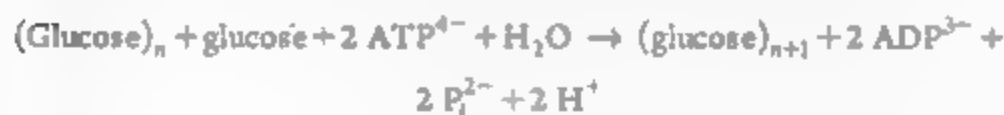


گلیکوژن سنتاز قادر به ایجاد اتصالات α -۱-۶-گلیکوزیدی نیست. وقتی این آنزیم به تنهایی کار کند، فقط تولید آمیلوز خواهد شد که پلیمری از یک زنجیر مستقیم گلوکز با اتصالات α -۱-۴-گلیکوزیدی می باشد. وقتی یک زنجیر آمیلوز با حداقل ۱۱ ریشه تولید شد، یک آنزیم شاخه ساز^۱ تحت عنوان آنزیم شاخه ساز α -۱-۴-گلوکان، یک بلوک با حدود ۷ ریشه گلوکوریل را از زنجیر در حال رشد برداشت نموده و با ایجاد یک اتصال α -۱-۶ به زنجیر دیگر انتقال می دهد (شکل ۱۵-۵۲). شاخه جدیدی می یابست به فاصله

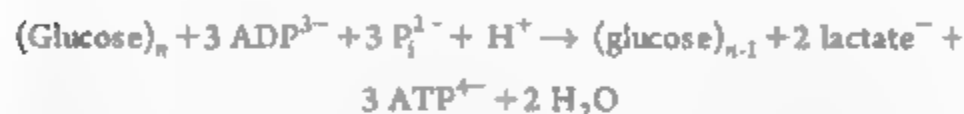


شکل ۱۵-۵۲ عمل هماهنگ گلیکوژن سنتاز و آنزیم شاخه ساز گلیکوژن برای گلیکوژن لازم است. عمل آنزیم شاخه ساز گلیکوژن

حداقل چهار ریشه گلوکزریل از نزدیک‌ترین نقطه شاخه ایجاد شود. لذا ایجاد ساختمان شدیداً شاخه‌دار گلیکوژن نیاز به فعالیت‌های هماهنگ گلیکوژن سنتاز و آنریم شاخه‌ساز دارد. معادله کلی موازنه‌شده برای سنتز گلیکوژن به صورت زیر می‌باشد



همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ترکیبی از گلیکوژنولیز و گلیکولیز سبب تولید سه مولکول ATP به ازاء هر ریشه گلیکوزیل می‌شود.



بنابراین ترکیبی از گلیکوژنز و تجزیه گلیکوژن به لاکتات تنها تولید یک مولکول ATP می‌کند.



هرچند به یاد داشته باشید که سنتز و تجزیه گلیکوژن به‌طور طبیعی در زمان‌های مختلفی در سلول انجام می‌شوند. برای مثال، فیبرهای عضلات صاف گلیکوژن را در زمان استراحت وقتی که میزان گلوکز زیاد است و نیازی به ATP برای فعالیت عضلانی نیست، می‌سازند. سپس گلیکوژن طی دوره فعالیت مصرف می‌شود. با وجود اینکه ذخیره گلوکز به شکل گلیکوژن زیاد کارآمد نیست، ولی مخزن سوختی را در اختیار سلول قرار می‌دهد که می‌تواند سریعاً مورد استفاده قرار گیرد.

جنبه‌های اختصاصی گلیکوژنولیز و گلیکوژنز

چرا گلیکوژن شکل ذخیره‌ای گلوکز است؟

این واقعیت که گلیکوژن یک مخزن سوخت خوب است، نشان می‌دهد که چرا ما گلیکوژن را در کبد و عضله سنتز و ذخیره می‌کنیم. ولی چرا ما تمامی گلوکز اضافه خود را به چربی به جای گلیکوژن تبدیل نمی‌کنیم؟ حداقل سه دلیل وجود دارد: (۱) اسیدهای چرب نمی‌توانند به سرعت آزادسازی گلوکز از گلیکوژن، از چربی آزاد شوند، (۲) چربی نمی‌تواند به عنوان سوخت در غیاب اکسیژن مورد استفاده قرار گیرد، و (۳) چربی نمی‌تواند به گلوکز تبدیل گردد تا مقدار گلوکز خوب مورد نیاز مصرف کبد حر گلوکز به شکل گلوکز را در داخل سلول پمپ نشده و تا زمان نیاز ذخیره نمی‌گردد؟ چرا با ATP تولید پلیمر گلوکز می‌شود؟ مشکل این است که گلوکز از نظر اسموتیک فعال است. پمپ گلوکز به داخل سلول در برابر یک شیب غلظتی نیاز به مصرف ATP دارد، و برای رسیدن به ذخیره گلوکز معادل با محتوای معمول گلیکوژن کبدی لازم است غلظت آن در سلول‌های کبدی به حدود ۴۰۰ mM برسد. تجمع این میزان گلوکز سبب ورود میران قابل توجهی آب

خواهد شد که نتیجه آن نیز اسموتیک سلول می‌باشد، مگر اینکه این میزان با خروج مقداری از ترکیبات دیگر دارای فعالیت اسموتیک از سلول متعادل گردد. با فرض جرم یک مولکول گلیکوزن در حدود 10^4 Da، می‌توان 400 mM گلوکز به شکل مؤثری به غلظت گلیکوزن تنها 40 mM دخیل می‌شود. دخیل گلوکز به صورت گلیکوزن، هیچ مشکل اسموتیکی برای سلول به وجود نمی‌آورد.

گلیکوزین به عنوان یک پرایمر برای سنتز گلیکوزن لازم است

همانند سنتز DNA برای سنتز گلیکوزن نیاز به یک پرایمر می‌باشد. ولی نیاز به الگو نمی‌باشد. خود گلیکوزن پرایمر معمول است، زیرا سنتز گلیکوزن همراه با افزودن واحدهای گلیکوزین به مولکول‌های هسته مرکزی گلیکوزن می‌باشد که به شکل ثابتی در سلول‌ها وجود دارد. نواحی خارجی‌تر مولکول‌های گلیکوزن، در مقایسه با هسته مرکزی داخلی، سریع‌تر برداشت و دوباره سنتز می‌شوند. گلیکوزن موجود در سلول اغلب با فعالیت مرکب گلیکوزن فسفریلاز و آنزیم شاخه‌شکن برداشت می‌گردد، ولی به ندرت قبل از صرف مجدد غذا توسط فرد محو می‌شود، و گلیکوزن سنتاز و آنزیم شاخه‌ساز دوباره آن را می‌سازند. سؤالی که مطرح می‌شود این است که چرا گلیکوزن یک مولکول شاخه‌دار، نه یک شاخه‌ای شروع واقعی و نه ریشه گلوکز شروع کننده است. درحالی‌که شاخه‌های متعددی از آن به واحدهای گلیکوزین غیراحیاء کننده حتم می‌شوند. پاسخ این است که بدین ترتیب حایک‌های متعددی برای حمله گلیکوزن فسفریلاز به یک مولکول گلیکوزن بالغ فراهم می‌شود و همین تعداد نیز برای افزودن واحدهای گلیکوزیل توسط گلیکوزن سنتاز وجود دارد. در صورتی‌که سلول‌ها α -آمیروز را سنتز می‌کردند که یک پلیمر بدون شاخه گلوکز است، تنها یک انتهای غیراحیاء کننده در مولکول وجود می‌داشت. این موضوع سبب می‌شد تا تجزیه و سنتز گلیکوزن بسیار آهسته شود. گلیکوزن فسفریلاز و گلیکوزن سنتاز در ارتباط محکم با گرانول‌های گلیکوزن هستند و دسترسی ساده‌ای به قندهای غیراحیاء کننده موجود در انتهای شاخه‌ها دارند. این حالت در بیماری لافورا^۱ دیده می‌شود که یک صرع میوکلوئوس است که با تجمع رسوبات گلیکوزن کم انشعاب تحت عنوان اجسام لافورا^۲ مشخص می‌گردد (یک نگاه دقیق‌تر ۷-۱۵).

برای سنتز گلیکوزن نیاز به یک پرایمر می‌باشد، زیرا گلیکوزن سنتاز قادر به شروع سنتز گلیکوزن به یک مولکول واحد گلوکز به عنوان گیرنده و یک ریشه گلیکوزیل فعال شده از UDP-گلوکز نیست. گلیکوزن سنتاز یک K_m بسیار پایین برای مولکول‌های بزرگ گلیکوزن دارد و بنابراین به راحتی ریشه‌های گلیکوزیل را اضافه می‌کند تا مولکول‌های حتی بزرگتر گلیکوزن را تولید کند. هرچند، هر چه مولکول گلیکوزن کوچکتر و کوچکتر می‌شود، K_m آن بزرگتر و بزرگتر می‌گردد، طوری‌که گلوکز در غلظت فیزیولوژیک خود



گلیکوزن فسفریله و بیماری لافورا

بیماری لافورا ناشی از نقص در ژن لافورین^۱ است که به عنوان یک فسفاتر ریشه‌های فسفات را از گلیکوزن فسفریله برداشت می‌کند. به شکل تعجب‌آوری، قبل از مطالعه بر روی مکانیسم مسئول بیماری لافورا، مشخص نشده بود که گلیکوزن فسفریله می‌شود. هنوز مشخص نیست که چگونه این اتفاق می‌افتد و آیا هدفی برای آن وجود دارد. گلیکوزن جدا شده از موش‌های خانگی مبتلا به بیماری لافورا نسبت به گلیکوزن جدا شده از موش‌های خانگی نوع وحشی، کمتر متشعب ولی با شدت بیشتری فسفریله می‌باشد. این موضوع مطرح می‌کند که وجود گروه‌های فسفات بر روی گلیکوزن از طریق مهار آنزیم شاخه‌ساز، سبب تسریع در تولید اجسام لافورا می‌شود.

¹ Laforin

نمی‌تواند به عنوان یک پرایمر عمل کند. لذا گاهی گفته می‌شود که گلیکوژن نامیرا است؛ یعنی، احتمالاً مقداری گلیکوژن از یک نسل سلولی به نسل سلولی دیگر انتقال می‌یابد تا گلیکوژن سنتز شود. هرچند، پلی‌پپتیدی با ۳۳۲ اسید آمینه تحت عنوان گلیکوژین تا به عنوان پرایمر برای سنتز عمل می‌کند. گلیکوژین حدود یک بر سه گستره به‌کسده است که از UDP-گلوز برای اتصال گلوز به یکی از ریشه‌های تیروزین خود استفاده می‌کند (شکل ۱۵-۵۳). گلیکوژین با کاتالیز افزودن هفت ریشه گلیکوزیل با اتصالات α -۱,۴ یک زنجیر از ریشه‌های گلیکوزیل بر روی خود به وجود می‌آورد. سپس گلیکوژین گستره به سه تا یک پرایمر برای سنتز گلیکوژن توسط گلیکوژن سنتاز عمل می‌کند. فسوس، گلیکوژن پرایمر است.

گلیکوژن سنتز خود را محدود می‌کند

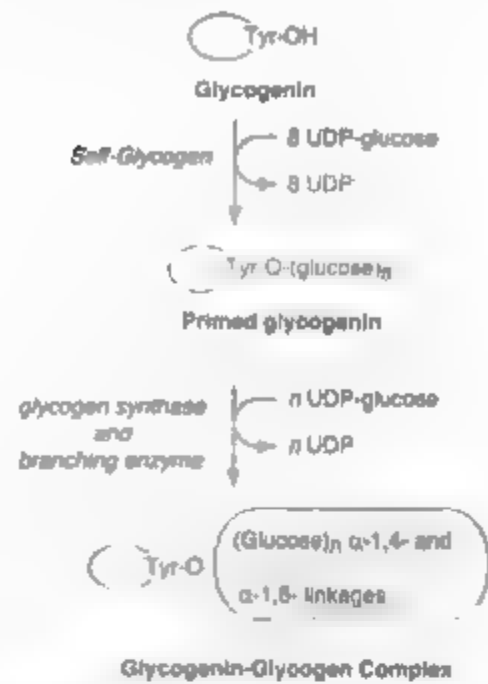
در صورتی که با بزرگتر شدن مولکول گلیکوژن، گلیکوژن سنتاز کارآمدتر می‌شود، انگاه به چه طریقی این توپ قندی کوتاه می‌گردد؟ سلول‌های چربی یک ظرفیت تقریباً نامحدود برای انباشتن چربی دارند، زیرا سلول چربی کار دیگری ندارد که انجام دهد. سلول‌های عضلانی در فعالیت مکانیکی شرکت دارند و سلول‌های کبدی در فرایندهای متعددی غیر از سنتز گلیکوژن همکاری دارند، حتی در موارد گلوکز اضافی، لازم است به طریقی تجمع در سلول گلیکوژن محدود شود. خود گلیکوژن یک مکانیسم مهارکننده است. می‌شود که در ادامه به آن اشاره خواهد شد.

سندبر و تجربه گلیکوژن شدیداً تنظیم می‌شود

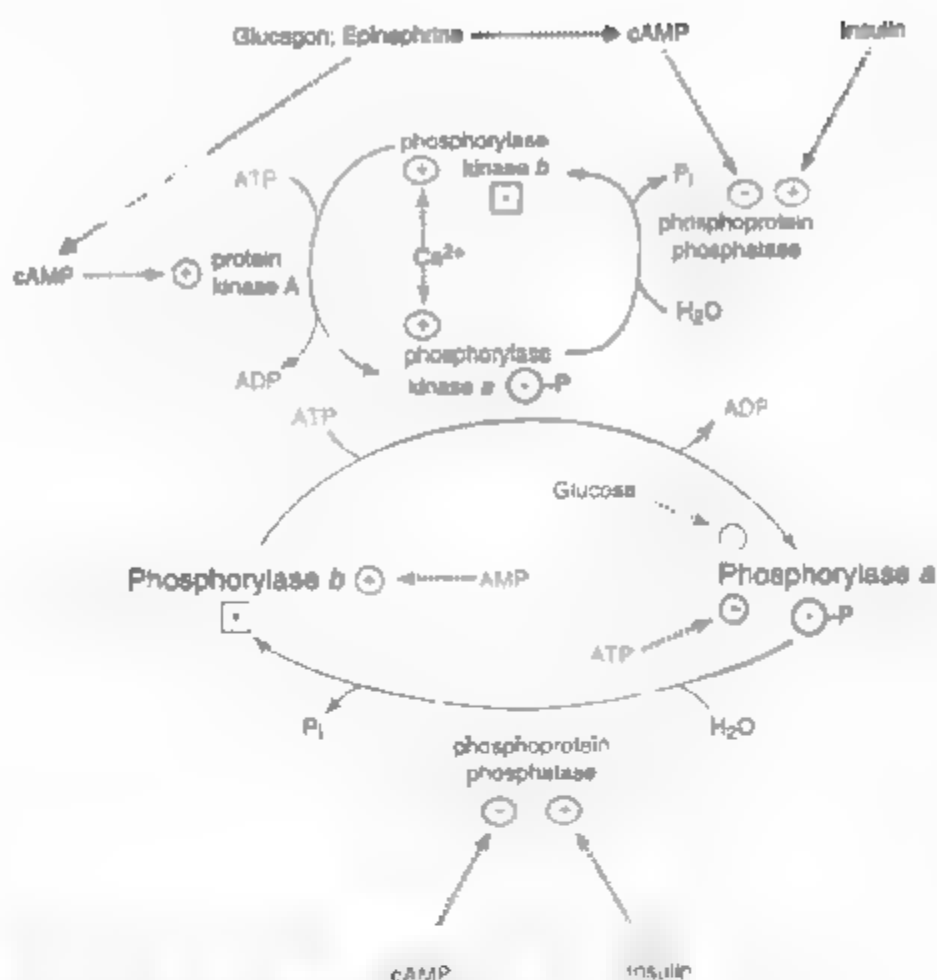
گلیکوژن سنتاز و گلیکوژن فسفریلاز به‌دهی نسبی به‌رسم سندبر و تجربه گلیکوژن هستند. هر دوی این آنزیم‌ها واکنش‌های غیرتعادلی را کاتالیز می‌کنند و هر دو در معرض کنترل توسط افکتورهای آلوستریک و تغییر کووالان قرار دارند.

تنظیم گلیکوژن فسفریلاز

گلیکوژن فسفریلاز توسط AMP فعال و توسط گلوز و ATP مهار می‌شود (شکل ۱۵-۵۴). کنترل توسط این افکتورهای آلوستریک با کنترل بسیار ماهرانه از طریق تغییر کووالان یکپارچه می‌شود. فسفریلاز به شکل فعال a یا غیرفعال b وجود دارد. این اشکال توسط فسفریلاز کیناز و فسوفروتئین فسفاتاز به یکدیگر تبدیل می‌شوند. یک تغییر کوپورماسیونی حاصل از فسفریلاسیون سبب ایجاد یک حالت کاتالیتیکی فعال‌تر می‌شود. فسفریلاز فسفریله که به شکل b وجود دارد، فعالیت کمی دارد و به میزان زیادی توسط AMP تحریک می‌شود. این افکتور اثر فعال‌سازی کمی بر روی فسفریلاز a قبل فعال شده دارد. لذا یک مکانیسم به‌واسطه AMP برای بای‌پس تنظیم به‌طریق تغییر کووالان وجود دارد.



شکل ۱۵-۵۳ گلیکوژین پرایمری را برای سنتز گلیکوژن توسط گلیکوژن سنتاز فراهم می‌کند. Tyr یک ریشه تیروزین از گلیکوژین را نشان می‌دهد.



شکل ۱۵-۵۴ تنظیم گلیکوژن فسفریلاز به طریق تغییر کووالان و افکتورهای آلوسترینک. گلیکوژن فسفریلاز و فسفریلاز کیناز یا فسفریلاسیون از شکل غیرفعال β به شکل فعال α تبدیل می‌شود.

فسفریلاز کیناز سبب فسفریلاسیون و فعال‌سازی فسفریلاز می‌شود (شکل ۱۵-۵۴). پروتئین کیناز α فسفریلاز کیناز را فسفریله و فعال می‌کند؛ فسفرپروتئین فسفاتاز آن را دفسفریله و غیرفعال می‌سازد. فسفریلاز کیناز کمپلکسی (۱۳ میلیون Da) متشکل از چهار زیرواحد مختلف می‌باشد که در هر کمپلکس آن از هر زیرواحد چهار نسخه وجود دارد ($\alpha_4\beta_4\gamma_4\delta_4$). فعالیت کاتالیتیک مربوط به زیرواحد γ می‌باشد؛ زیرواحدهای α ، β و γ فعالیت تنظیمی دارند. در هنگام تبدیل شکل غیرفعال β به شکل فعال α ، زیرواحدهای α و β فسفریله می‌شوند. پروتئین کیناز α تنها از طریق فسفریلاسیون و فعال‌سازی فسفریلاز کیناز، بر روی فسفریلاز اثر می‌گذارد. لذا برای فعال‌سازی فسفریلاز در پاسخ به پیام‌های وابسته به cAMP، سیستمی متشکل از دو چرخه وجود دارد.

زیرواحد δ پروتئین تنظیمی اتصال به Ca^{2+} ، کالمودولین است (ص ۶۷۱). این زیرواحد در سلول‌ها به شکل آزاد وجود دارد و اتصال محکم به کمپلکس‌های آنزیمی برقرار می‌کند. این پروتئین به عنوان یک گیرنده Ca^{2+} در سلول‌ها عمل می‌کند و به تغییر غلظت داخل سلولی Ca^{2+} پاسخ می‌دهد و بر روی فعالیت سیستم‌های آنزیمی متعددی تأثیر می‌گذارد. اتصال Ca^{2+} به کالمودولین سبب فعال‌شدن فسفریلاز کیناز می‌شود. همان‌طور که در شکل ۱۵-۵۵ نشان داده شده است، Ca^{2+} یک فعال‌گر هم فسفریلاز کیناز α و هم

فسفریلاز کیناز p می باشد. برای حداکثر فعال سازی فسفریلاز کیناز نیاز به فسفریلامیون ریشه های سرین اختصاصی به همراه تعامل Ca^{2+} با کالمودولین می باشد. این یکی از راه های عمل Ca^{2+} به عنوان پیامبر دوم فعالیت هورمونی می باشد.

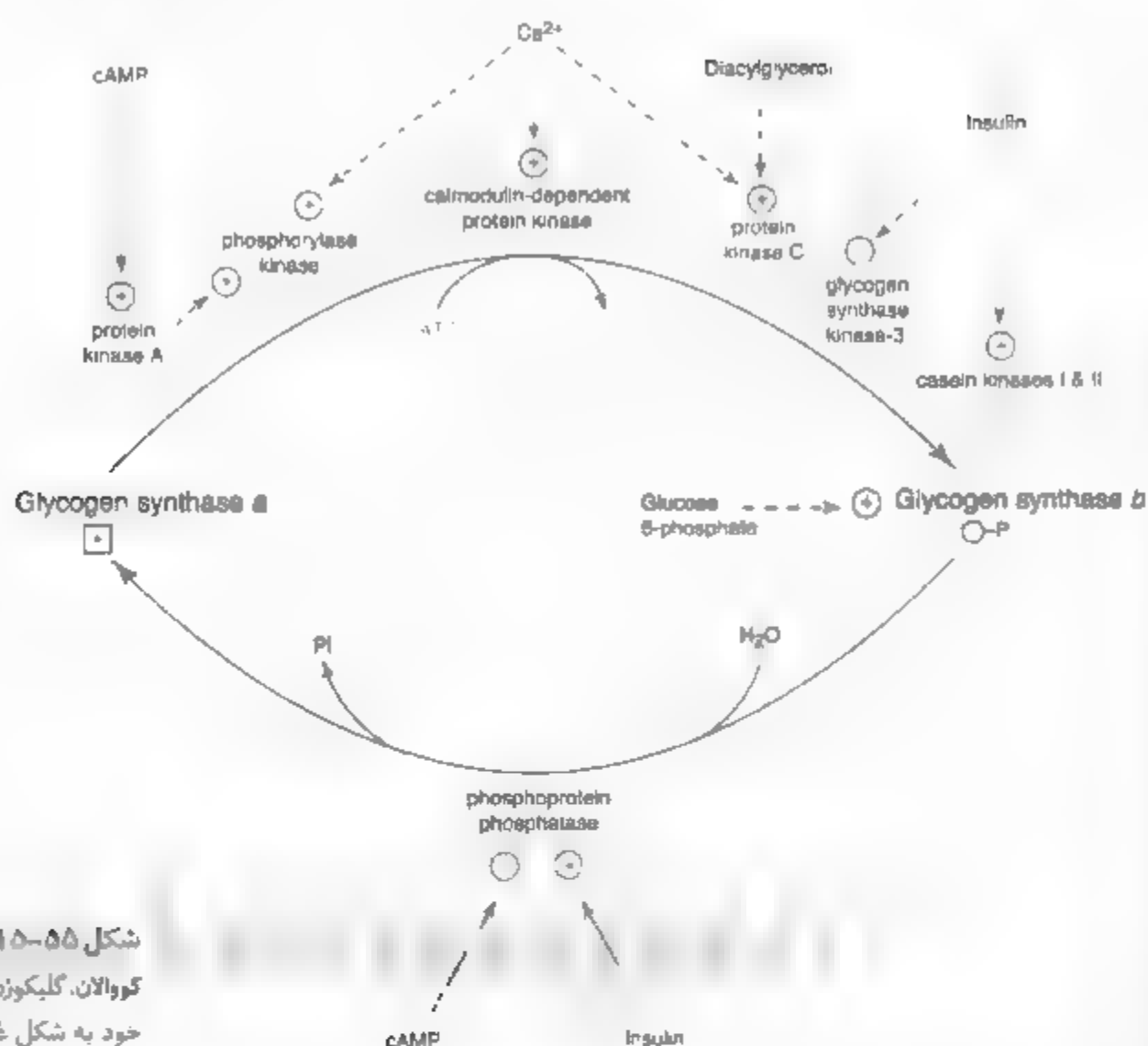
فعال‌سازی فسفریلاز کیناز به طریق فسفریلاسیون و Ca^{2+} یک اثر اساسی بر فعالیت گلیکوز فسفریلاز دارد. هرچند، واضح است که مهار فسفوپروتئین فسفاتاز که هم فسفریلاز کار و هم گلیکوز فسفریلاز را تعدیل می‌کند، می‌تواند همان اثر داشته باشد. ازاینرو، کنترل نهایی گلیکوز فسفریلاز مستلزم تنظیم متقابل فعالیت‌های فسفوپروتئین فسفاتازی و فسفریلاز کینازی است. تنظیم فعالیت فسفوپروتئین فسفاتازی با همکاری cAMP محام می‌شود. هورمون‌هایی نظیر گلوکوکور و پی‌هریس که میرن cAMP را افزایش می‌دهند، فعال‌سازی گلیکوز فسفریلاز را از طریق فعال‌سازی پیام‌رسانی فسفریلاز کار و غیرفعال‌سازی فسفوپروتئین فسفاتاز تسریع می‌کنند. انسولین، از طریق یک پیام‌رسانی به‌واسطه کینازها، با تسریع در فعال‌سازی فعالیت فسفوپروتئین فسفاتاز، اثر مخالف بر فسفریلاز دارد.

گلیکوزن فسرلار توسط آشناری تنظیم می‌شود که به میزان زیادی یک پیام کوچک را به یک اثر بسیار بزرگ تقویت می‌کند.

سیستم کتری دو حرحه ای جهت فسفریلاسیون گلیکوز فسفریلار است تقویت بسیار زیاد یک پیام ابتدایی بسیار کوچک می شود. فعال سازی آدنیلات سیکلاز توسط یک مولکول ایی نفرین سبب تولید مولکول های متعدد cAMP می شود. هر مولکول cAMP یک مولکول پروتئین کیناز A را فعال می کند که به نوبه خود با فسفریلاسیون تعداد زیادی مولکول فسفریلار کپار را فعال و تعداد زیادی مولکول فسفر پروتئین فسفریلار را غیر فعال می کند به نوبه خود فسفریلار کپار بعد از بسیاری زیادی مولکول های گلیکوز فسفریلار را فسفریه می کند که بعد از هر کدام از آنها فسفریلاسیون بعد از زیادی پیوندهای گلیکوزیدی گلیکوزن را کاتالیز می کند. لذا یک سیستم تقویتی وجود دارد که در آن پیام حاصل از چند مولکول هورمون به تعداد زیادی مولکول گلوکز ۱- فسفات ازدیاد می یابد، در صورتی که هر مرحله یک فاکتور ازدیادی ۱۰۰ داشته باشد، آنگاه طی چهار مرحله، تقویت ۱۰۰ میلیون برابر حاصل می شود! این سیستم آنقدر سریع عمل می کند که تمامی گلیکوزن ذخیره شده فیبرهای عضله سفید می تواند ظرف چند ثانیه به گلوکز ۶- فسفات تبدیل شوند.

تنظیم گلیکوزن ممتاز

گلیکوزن ستاز می‌بایست در هنگام گلیکولیز فعال و در زمان گلیکوزبولیز غیرفعال باشد. گلوکز ۱- فسفات اوریدیل ترانسفراز و نوکلئوزید دی فسفات کیناز یک جرحه بیهوده را به وجود می‌آورند که همراه با معادله کلی $P_i + ADP \leftarrow H_2O + ATP$ می‌باشد. از این رو،



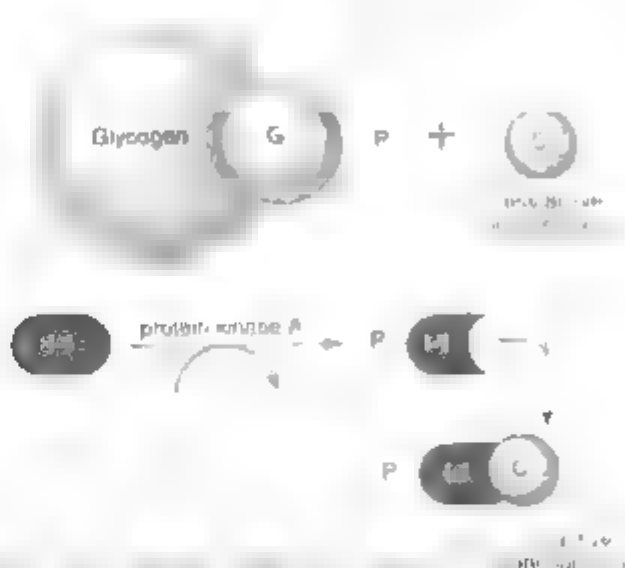
شکل ۱۵-۵۵ تنظیم گلیکوژن سنتاز به طریق تغییر کووالان. گلیکوژن سنتاز با فسفریلاسیون از شکل فعال *a* خود به شکل غیرفعال *b* تبدیل می‌شود.

دارم است در زمان فعال بودن گلیکوژن فسفریلاز، گلیکوژن سنتاز غیرفعال باشد و برعکس. فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز توسط G6P بستگی به وضعیت فسفریلاسیون آن دارد. شکل ۱۵-۵۵ گلیکوژن سنتاز به یکی از دو شکل فسفرینه «D» و فسفرینه «I» وجود دارد که برای فعالیت به ترتیب وابسته و مستقل از وجود G6P می‌باشند. شکل D با شکل *b* یا غیرفعال آنزیم، و شکل I با شکل *a* یا فعال آنزیم در ارتباط است. فسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز توسط چندین پروتئین کیناز کاتالیز می‌شود که خود تحت کنترل پیام‌های دومی مربوط به هورمون‌ها، شامل cAMP، Ca^{2+} ، دی‌آسیل‌گیسرول و احتمالاً پیام‌های دیگری قرار دارند که می‌بایست مورد شناسایی قرار گیرند. هر پروتئین کینازی که در شکل ۱۵-۵۵ مشخص شده است، می‌تواند گلیکوژن سنتاز را فسفریله و در غیرفعال‌سازی آن مشارکت کند. گلیکوژن سنتاز همواره مری (α_4) - حریم ۸۵ kDa است که می‌تواند بر روی حدقل نه‌ویشه سرین فسفریله شود. یازده پروتئین کیناز مورد شناسایی قرار گرفته است که قادر به فسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز می‌باشند. این موضوع به شکل قابل‌توجهی متفاوت از گلیکوژن فسفریلاز است که با فسفریلاسیون در یک محل توسط یک کیناز اختصاصی تنظیم می‌شود.

AMP-حلقوی اثرات مخالفی را بر روی فعالیت گلیکوزن سنتاز (شکل ۵۵-۱۵) و گلیکوزن فسفریلاز (شکل ۵۴-۱۵) القاء می‌کند. افزایش cAMP پیام فعال‌سازی گلیکوزن فسفریلاز و غیرفعال‌سازی گلیکوزن سنتاز است. سرعت فعل‌سازی برآیند A و مهار فسفوپروتئین فسفاتاز صادر می‌کند. Ca^{2+} نیز بر روی وضعیت فسفریلایسیون هر دو آنزیم تأثیر گذاشته و به‌طور متقابل فعالیت آنها را از طریق اثر بر روی فسفریلاز کیناز تنظیم می‌کند. دو پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط Ca^{2+} مورد شناسایی قرار گرفته‌اند و ممکن است اهمیت فیزیولوژیکی داشته باشند. یکی از اینها یک پروتئین کیناز وابسته به کالמודولین و دیگری یک پروتئین کیناز وابسته به Ca^{2+} و فسفولیپید (پروتئین کیناز C) است. هر دو اینها گلیکوزن سنتاز را فسفریله می‌کند، ولی هیچ‌کدام قادر به فسفریله‌موردن گلیکوزن فسفریلاز نیستند. پروتئین کیناز C برای فعالیت کامل نیاز به فسفولیپید، دی‌آسیل‌گلیسرول، و Ca^{2+} دارد. این موضوع مورد توجه زیادی قرار دارد، زیرا عوامل تسریع‌کننده-تومور که سترهای فوربول نامیده می‌شوند، از دی‌آسیل‌گلیسرول به‌عنوان فعال‌گر فعال‌کننده آن عمل می‌کنند. دی‌آسیل‌گلیسرول یک پیامبر دوم فعالیت هورمونی است که از طریق پروتئین کیناز C در حیت نصب فرایدهای سلولی متعددی عمل می‌کند.

گلیکوزن سنتاز هم‌چنین توسط گلیکوزن سنتاز-۳ کربین کیناز I و کربین کیناز II فسفریله می‌شود. این کاتالازها در معده نصب شده AMP و Ca^{2+} در درون و بی‌محدوده‌های تنظیمی اختصاصی برای سبب وجود یک مدار فرمان‌رسانی سوسجی منجر به فعال‌سازی پروتئین کیناز B می‌شود که گلیکوزن سنتاز کیناز-۳ را با فسفریلایسیون غیرفعال می‌سازد، فعالیتی که امکان فعال‌سازی گلیکوزن سنتاز از طریق دفسفریلایسیون توسط فسفوپروتئین فسفاتاز را فراهم می‌سازد.

فسفوپروتئین فسفاتازی که گلیکوزن سنتاز را به شکل A تبدیل می‌کند (شکل ۵۵-۱۵) به‌طریقی تنظیم می‌شود که مشابه با تنظیم گلیکوزن فسفریلاز است (شکل ۵۴-۱۵). AMP-حلقوی غیرفعال‌سازی را تسریع می‌کند، در صورتی که انسولین سبب فعال‌سازی گلیکوزن سنتاز را تسریع می‌کند. این فعالیت فسفوپروتئین فسفاتاز می‌شود به‌طور کلی، فسفوپروتئین فسفاتازها به‌صورت زیرواحدهای کاتالیتیکی مرتبط با زیرواحدهای تنظیمی وجود دارند که فعالیت آنها را کنترل می‌کنند، مشخص می‌کنند که چه سوئتراهایی می‌توانند فسفریله شوند، و برقراری ارتباط با ساختمان‌های اختصاصی موجود در سلول را هدفمند می‌سازد. یک پروتئین تنظیمی مهم برای متابولیسم گلیکوزن، زیرواحد G یا پروتئین اتصال گلیکوزن می‌باشد. زیرواحد G هم به گلیکوزن و هم به یک زیرواحد کانالیتیک فسفاتاز اتصال می‌یابد (شکل ۵۶-۱۵) که نتیجه افزایش 10^4 برابری فعالیت فسفاتاز بر روی گلیکوزن سنتاز و گلیکوزن فسفریلاز می‌باشد. هرچند، فسفریلایسیون زیرواحد G توسط پروتئین کیناز A سبب آزادسازی زیرواحد کانالیتیک فسفاتاز می‌شود که فعالیت نمایی در فعال‌سازی زیرواحد G، سبب یک پروتئین تنظیمی دیگر (تحت



شکل ۱۵-۵۶ مکانیسم تنظیم یک فسفاتاز که به گلیکوزی اتصال می‌یابد. ربرواحد اتصال به گلیکوزی G مستقیماً به گلیکوزی اتصال می‌یابد. ربرواحد C کاتالیتیک فسفوپروتئین فسفاتاز از طریق ربرواحد G به گلیکوزی اتصال می‌یابد؛ و مهارکننده ۱ (۱-۱) فسفرینه به ربرواحد کاتالیتیک آرد متصل می‌شود. پروتئین کیاز A فسفاتاز را با فسفریلاسیون ربرواحد G و ۱-۲ غیرفعال می‌کند. انسولین پیام فعال‌سازی فسفاتاز به‌طریق تسریع در فسفریلاسیون

۱۵-۵۶ رسا می‌کند. انسولین به

عنوان مهارکننده ۱) سب مهار بیشتر فعالیت فسفاتازی می‌شود. مهار مؤثر فعالیت فسفاتازی باقیمانده نیاز به فسفریلاسیون مهارکننده ۱ توسط پروتئین کیاز A و به موجب آن ایجاد رباط دیگر به هورمون‌هایی دارد که میران cAMP را افزایش می‌دهند. انسولین اثر مخالف با اثرات cAMP دارد؛ یعنی فعال‌سازی ربرواحد کاتالیتیک فسفاتاز را تسریع می‌کند.

کنترل افکتور متابولیسم گلیکوزی

برخی عضلات ذخایر گلیکوزی خود را سریعاً در پاسخ به شرایطی هوازی و بدون تبدیل ذیل توجه فسفریلاز b به شکل a با گلیکوزی ستار a به شکل b، به حرکت درمی‌آورند. احتمالاً این عمل به‌واسطه کنترل افکتوری انجام می‌شود که در آن میران ATP کاهش یافته و سب مهار کمتر فسفریلاز می‌شود. میران گلوکز ۶- فسفات کاهش یافته و سب فعال‌سازی کمتر گلیکوزی ستار می‌شود و میران AMP فرایش می‌یابد که سب فعال‌سازی فسفریلاز می‌گردد. این وضعیت عضده را قادر می‌سازد تا حد قابل مدت کوتاهی تولید با استفاده از ATP تولیدی از طریق گلیکولیز گلوکز ۶- فسفات مشتق از گلیکوزی به‌کار ادامه دهد.

مدرک مربوط به عمل کنترل افکتور همچنین از یک سوش موش خارجی به‌دست آمده است که دچار نقص در فسفریلاز کیاز عضلانی است. فسفریلاز b موجود در عضده

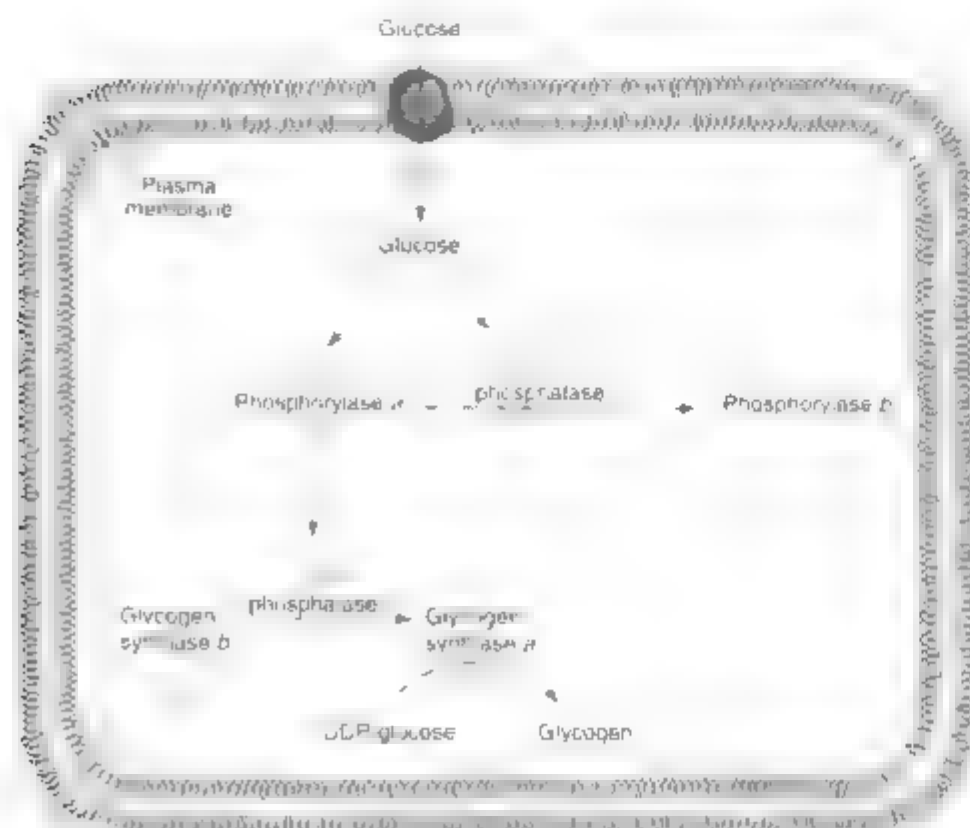
این هوش نمی‌تواند به فسفریلاز α تبدیل شود. با این وجود، فعالیت سنگین منجر به تحلیه گلیکوژن عصبه به دلیل تحریک فسفریلاز β توسط AMP می‌گردد.

کنترل پس‌نوردی منفی مستز گلیکوژن توسط گلیکوژن

گلیکوژن سبب کنترل پس‌نوردی تولید خود می‌شود. با تجمع گلیکوژن در یک بافت، بخشی از گلیکوژن سنتاز که به شکل فعال α می‌باشد، کاهش می‌یابد. مکانیسم این نوع کنترل به‌جوبی مشخص نشده است، ولی احتمال دارد گلیکوژن شکل α را به سوسترای بهتری برای یک پروتئین کیناز تبدیل کند یا به شکل دیگر، گلیکوژن ممکن است دفسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز β را با فسفریلاسیون فسفاتاز مهار کند. هر کدام از این مکانیسم‌ها می‌توانند در پاسخ به تجمع گلیکوژن سبب مساعدت گلیکوژن سنتاز β در حالت پایدار شود.

فسفریلاز α یک «گیرنده گلوکز» در کبد است

یک غذای غنی از کربوهیدرات میزان گلوکز خون و کبد را افزایش می‌دهد. مکانیسم درگیر مستلزم تحریک آزادسازی انسولین از پانکراس و اثر آن بر روی گلیکوژن فسفریلاز و کسب انرژی است. انسولین می‌تواند به‌صورت مستقیم به مکانیسم‌های فعال‌سازی در کبد کمک می‌کند. انسولین به‌صورت مستقیم فسفریلاز α را به‌وسیلهٔ فسفاتاز همبست دارد. اتصال گلوکز به فسفریلاز شکل α فسفریلاز را به سوسترای بهتری برای دفسفریلاسیون توسط فسفوپروتئین فسفاتاز تبدیل می‌کند. لذا، فسفریلاز α موجود در کبد



شکل ۱۵-۵۷ مروری بر مکانیسم‌های تحریک گلیکوژن در کبد توسط گلوکز

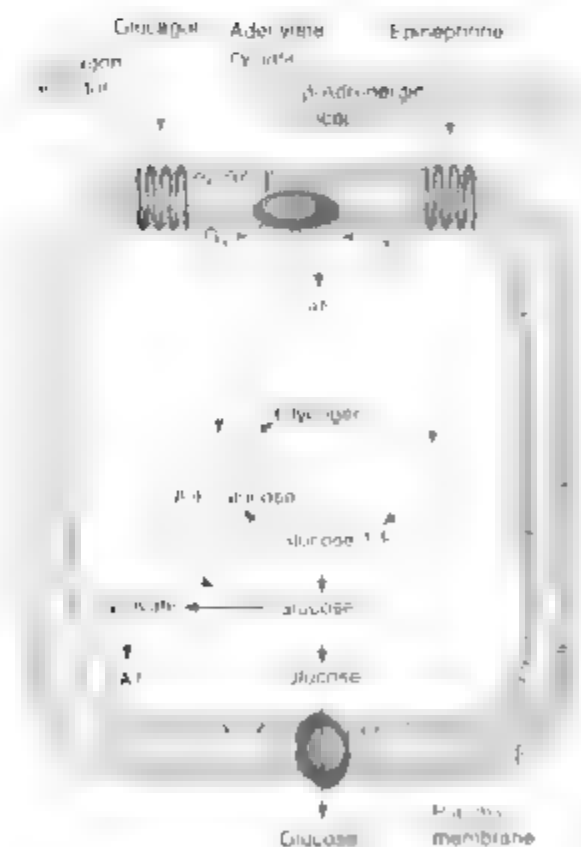
به عنوان یک گیرنده داخل سلولی گلوکز عمل می‌کند. اتصال گلوکز به فسفریلاز α ، عموماً فعال‌سازی آن را تسریع نموده و به موجب آن مسبب مهار گلیکوکوتولیر می‌گردد. بنابر این یورشی - هتلی گلیکوکوتولیر توسط گلوکز نزوماً ستر گلیکوزن را تسریع نخواهد کرد. در این سیستم، فسفریلاز α و گلیکوکوتولیر سستار β توسط فسفوپروتئین فسفاتاز β مهار می‌کند. این اثر مهاری مانندیل فسفریلاز α به شکل β از بین می‌رود (شکل ۵۷-۱۵). به عبارت دیگر، فسفوپروتئین فسفاتاز می‌تواند نه تنها از دفسفریلاسیون فسفریلاز α ، بلکه خود به گلیکوکوتولیر سستاز β را تعبیر دهد. لذا در نتیجه تعامل گلوکز با فسفریلاز α گلیکوکوتولیر در کبد، به جای تحریک، سبب می‌شود فسفریلاز α می‌تواند به عنوان «گیرنده گیرنده» در کبد عمل کند، زیرا غلظت گلوکز در کبد انعکاسی از میزان آن در خون است. بنابر این موضوع در مورد بافت‌های خارج‌کبدی صادق نیست، سلول‌های کبدی یک انتقال‌دهنده - ظرفیت بسیار بالا برای گلوکز (GLUT2) و یک آنزیم β SGLT بالا برای فسفریلاسیون گلوکز (گلوکوکیناز) دارند، در حالی که سیستم‌های انتقالی و فسفریلاسیون گلوکز بافت‌های غیرکبدی، گلوکز داخل سلولی را با عصبی به مراتب کمتر از میزانی حفظ می‌کند که برای عمل فسفریلاز α به عنوان یک «گیرنده گلوکز» لازم است.

کسرل هورمونی و عصبی سیستم و تحریک گلیکوژن

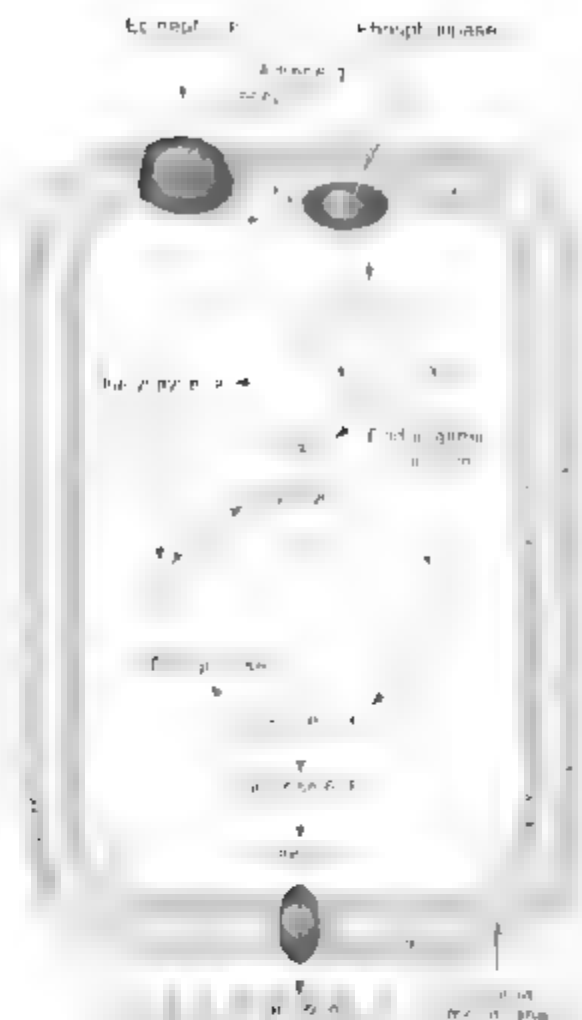
گسوکاگون و ایی مفری گلیکوزئوئیز را در کبد تحریک می‌کند.

[illegible]

بی‌نفرین در پاسخ به استرس از سلول‌های کروماتینی مدولای آدرنال به داخل گردش خون آزاد می‌شود. این هورمون «ترس، گریز یا جنگ» بدن را برای مبارزه و یا فرار آماده می‌کند. اتصال اپی‌نفرین به گیرنده‌های β -آدرنرژیک موجود در سطح سلول‌های کندی سبب فعال‌سازی آدیپلات سیکلاز می‌شود (شکل ۵۸-۱۵) و cAMP تولیدی همان اثرت مربوط به گلوکاکون را دارد، یعنی با فعال‌سازی گلیکوکورتیز و مهار گلیکونز و



شکل ۵۸-۱۵ گلوکاگون و اثر آگونیست‌ها (ای‌هرین) از طریق AMP حلقوی سیب‌نهریک گلیکوزیلولیز در کبد می‌شوند. توضیحات مربوط به شکل ۱۷-۱۵ و ۲۳-۱۵ را ببینید.



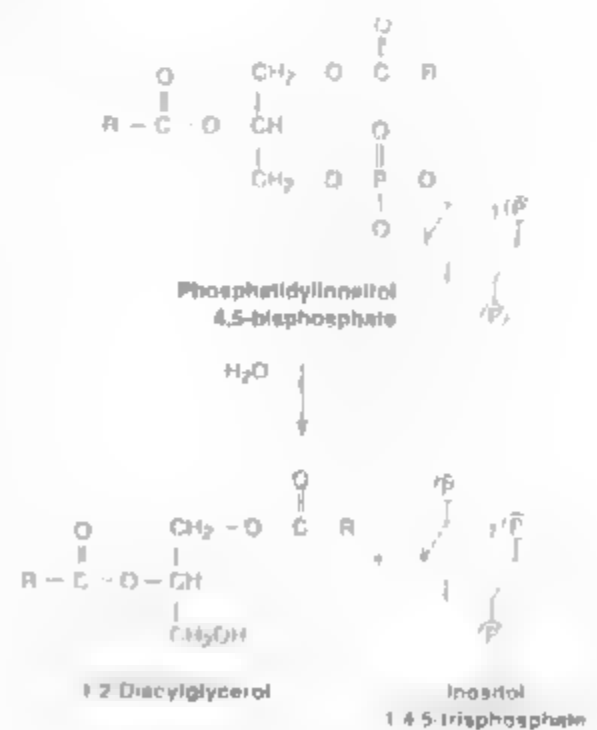
شکل ۱۵-۵۹ آگوستهای از طریق اینورتول تریس-فسفات (IP_3) و Ca^{2+} سبب تحریک گلیکوزولر در کند می‌شود. گیرنده از آدرینرگ و اتصال دهنده گلوکر اجزاء داخلی عشاء پلاسمایی هستند فسفاتیدیل اینورتول 5^4 پس فسفات (PP_i) نیز چربی از عشاء پلاسمایی است.

گلیکولر، آزادسازی گلوکز را به حداکثر می‌رساند اتصال این نفرین به گیرنده‌های α آدرینرگ موجود در سطح سول‌هی کدی، پیام تولید اینورتول 5^4 ، تریس فسفات (IP_3) و دی‌اسیل گلیسرول را ارسال می‌کند (شکل ۱۵-۵۹). اینها پیام‌های دومی هستند که عمل یک فسفولیپاز C بر روی فسفاتیدیل اینورتول 5^4 پس فسفات عشاء پلاسمایی تولید می‌شود (شکل ۱۵-۶۰). IP_3 آزادسازی Ca^{2+} از شبکه پلاسمایی را کاتالیز می‌کند که سبب فعال‌سازی فسفریلاز کیناز می‌شود که به نوبه خود گلیکوز فسفریلاز را فعال می‌کند (شکل ۱۵-۵۴) را بسید. به علاوه، فعال‌سازی فسفریلاز کیناز و پروتئین کیناز واسه به کالمدولین به واسطه Ca^{2+} و همچنین فعال‌سازی پروتئین کیناز C به واسطه دی‌اسیل-گلیسرول در غده‌های گلیکوز ستر هم‌کاری دارند (شکل ۱۵-۵۵) را بسید.

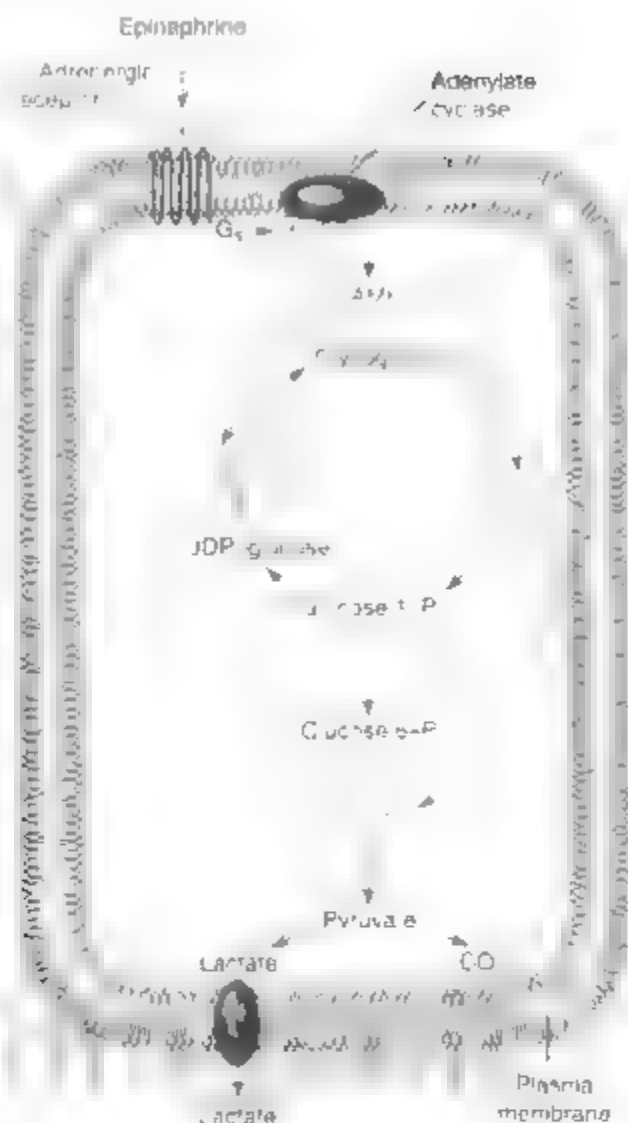
نتیجه اصلی عمل این نفرین بر روی کد، افزایش آزادسازی گلوکر به داخل خون می‌باشد. بدین ترتیب گلوکر در اختیار بافت‌هایی قرار داده می‌شود که برای برحورد با شرایط استرس‌زایی لازم می‌باشد که خود آغازکننده آزادسازی این نفرین از عدولای آدرنال است.

این نفرین گلیکوزولیز را در قلب و عضله اسکلتی تحریک می‌کند.

این نفرین همچنین گلیکوزولر را در کند و عضله اسکلتی تحریک می‌کند (شکل ۱۵-۶۱). این هورمون به گیرنده‌های β -آدرینرگ اتصال می‌یابد که دسلات سیکلاز را برای تولید



شکل ۱۵-۶۰ فسفولیپاز C فسفاتیدیل اینورتول 5^4 پس فسفات را به 2^1 -دی‌اسیل گلیسرول و اینورتول 5^4 تریس فسفات تحریک می‌کند.

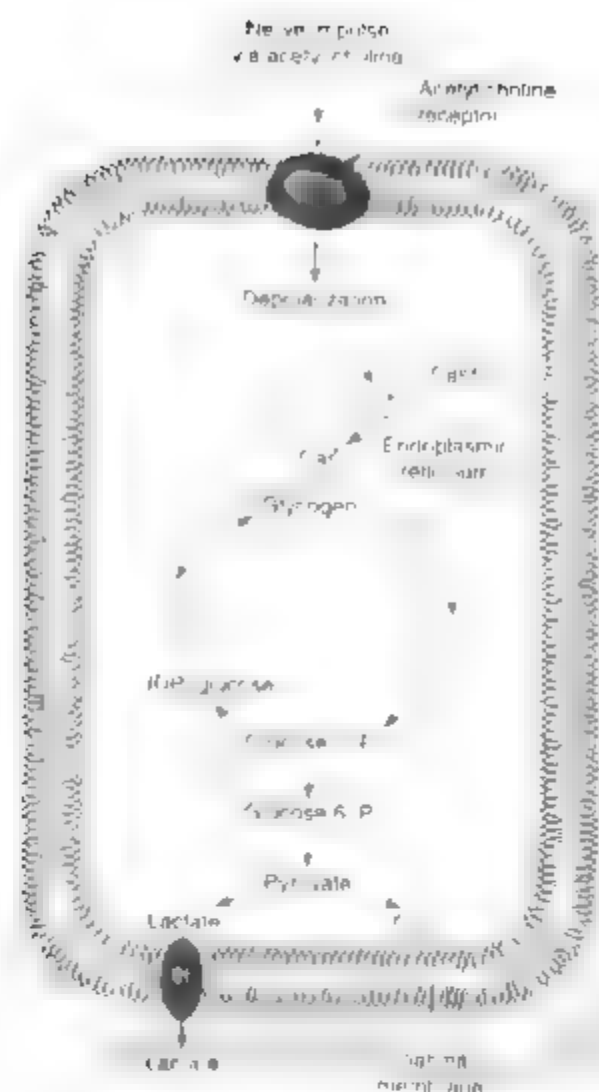


شکل ۶۱-۱۵ آگونیست‌های β (پی‌میرین) در عضله از طریق AMP حلقوی سبب تحرک گلیکوژنولیز می‌شوند. گیرنده β -آدرنرژیک یک جود داخلی عشاء پلاسمایی است که آدیلات سیکلار با آن پیوند می‌خورد و پروتئین تحرک (G_s) تحرک می‌کند.

$cAMP$ تحرک می‌کند که خود سبب فعال‌سازی گلیکوژن فسفریلاز و فسفولایز می‌شود. از آنجایی که این بافت‌ها مقدار گلوکز ۶-فسفات‌ها هستند، این تحرک سبب تحرک گلیکولیز و به آزادسازی گلوکز به داخل گردش خون می‌شود. لذا اثر پی‌میرین در قلب و عضله اسکلتی، افزایش دسترسی به گلوکز ۶-فسفات جهت گلیکولیز می‌باشد. آنگاه ATP حاصل از گلیکولیز می‌تواند نیاز به انرژی این عضلات به واسطه استرس را برطرف کند که خود سبب آدرنرژیک پی‌میرین شده است.

کنترل عصبی گلیکوژنولیز در عضله اسکلتی

تحرک عصبی فعالیت گلیکولیز به واسطه تغییراتی در غلظت داخل سلولی Ca^{2+} انجام می‌شود (شکل ۶۲-۱۵). یک موج عصبی سبب دپولاریزاسیون می‌شود که خود محرک به آزادسازی Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی به داخل سارکوپلاسم سلول‌های عضلانی می‌گردد. نتیجه آغاز انقباض عضلانی می‌باشد، درحالی‌که تجمع دوباره Ca^{2+} در شبکه سارکوپلاسمی همراه با شل شدن عضله می‌باشد. تغییر در غلظت Ca^{2+} همچنین سبب فعال‌سازی فسفریلاز کیناز و گلیکوژن فسفریلاز و احتمالاً غیرفعال‌سازی گلیکوژن استاز می‌شود. لذا گلیکوژن بیشتری به گلوکز ۶-فسفات تبدیل می‌شود و بدین ترتیب ATP



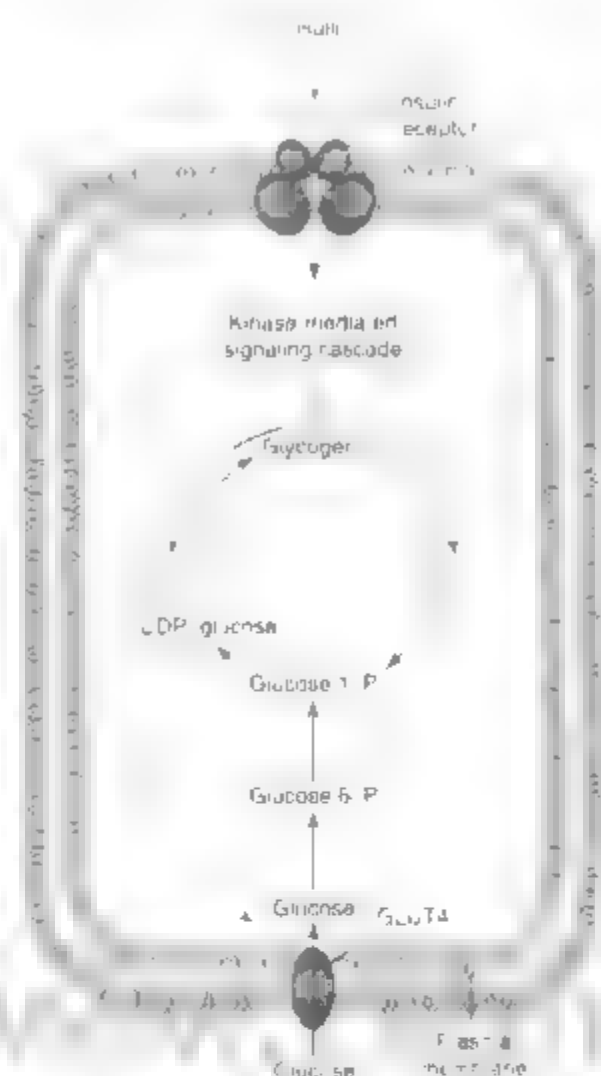
شکل ۱۵-۶۲ تحریک عصبی در عضله از طریق Ca^{2+} سبب تحریک گلیکولولیز می‌شود.

بیشتری تولید می‌گردد که در پاسخ به درخواست بیشتر انرژی جهت انقباض عضلانی می‌باشد.

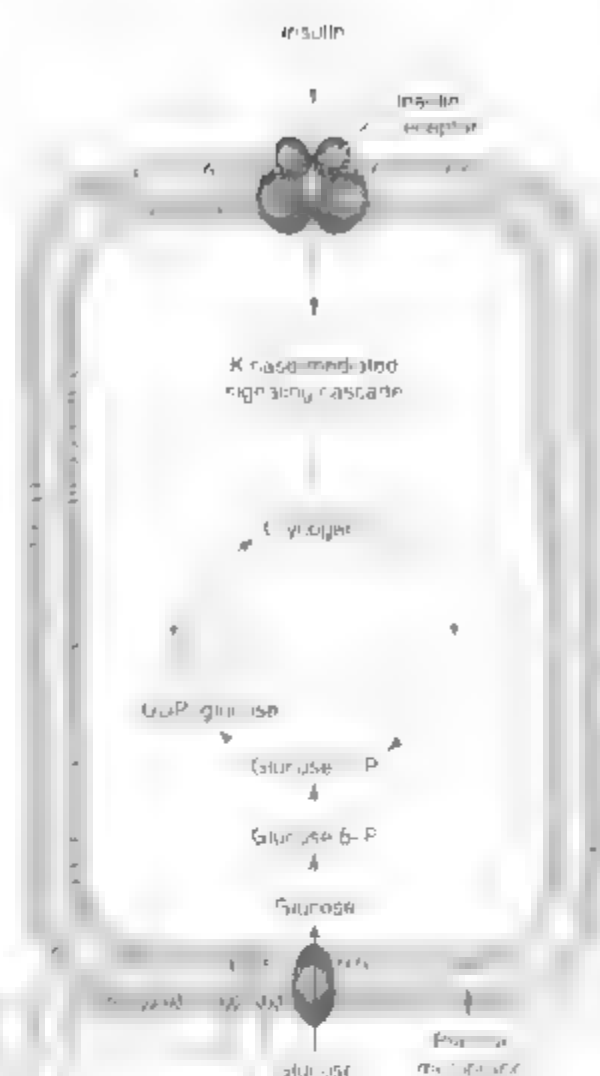
انسولین گلیکوژن را در عضله و کبد تحریک می‌کند

انسولین در غشاء پلاسمایی سلول‌های پاسخ‌دهنده، از طریق یک آبشار پیام‌رسانی که استفاده از گلوکز را تسریع می‌کند، به انسولین پاسخ می‌دهد (شکل ۱۵-۶۳ و ۱۵-۶۴). پانکراس در پاسخ به کاهش گلوکز خون، انسولین کمتر و میران بیشتری گلوکاگون را آزاد می‌کند. این هورمون‌ها اثرات مخالف بر روی مصرف گلوکز توسط کبد را دارند و به موجب آن پانکراس را به یک ابرار تنظیم-دقیق تبدیل می‌کنند که مانع نوسانات خطرناک میران گلوکز خون می‌شود.

انسولین مصرف گلوکز را تا حدودی از طریق افزایش گلیکوژن و مهار گلیکوژنولیز در عضله و کبد بالا می‌برد. تحریک انتقال گلوکز توسط انسولین برای این اثرات در عضله و کبد ضروری است. سلول‌های کبدی حاوی یک انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT2) با ظرفیت بالا و غیر حساس به انسولین هستند، در حالی که سلول‌های عضله اسکلتی و



شکل ۶۴-۱۵ انسولین از طریق یک گیرنده غشاء پلاسمایی سبب تحریک گلیکوزتر در کبد می‌شود.



شکل ۶۳-۱۵ انسولین از طریق یک گیرنده غشاء پلاسمایی سبب تحریک گلیکوزتر در عضله می‌شود.

سلول‌های چربی یک انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT4) حساس به انسولین دارند. انسولین هم به پروتئین‌های انتقال‌دهنده گلوکز ۴ را در عشاء پلاسمایی، از طریق تسریع در جابه‌جایی به‌ار محور داخل سلولی، افزایش می‌دهد (شکل ۵-۱۵ را ببینید). انسولین تجمع گلیکوزتر را در هر دو بافت از طریق فعال‌سازی گلیکوزتر ستاز و مهار گلیکوزتر فسفریلاز تسریع می‌کند.

- مسیر پنتوز فسفات در هر زمان یک کریس مولکول قند را طی دو فاز مختلف تحریر می‌کند.
- اولین مرحله محدودکننده سرعت در مسیر پنتوز فسفات توسط گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود که گلوکز ۶- فسفات را به ۶- فسفوگلوکونات اکسید می‌کند.
- اکثر اجزاء قندی پیومولکول‌ها طی انواع مختلفی از تعادلات و تبدیلات شیمیایی از گلوکز مشتق می‌شوند. فندهای متصل به یوکتونید برای بسیاری از تغییرات قندی و همچنین برای سنتز پلی‌ساکاریدهای مرکب کلیدی هستند.
- اولیگو- و پلی‌ساکاریدها از طریق تعداد محدودی پیوند N یا O می‌رسند.

گلیکوزیل موجود در گلیکوپروتئین‌ها و پروتوگلیکان‌ها به پروتئین‌ها اتصال دارند.

N -گلیکوزیل‌اسیون طی یک مسیر همایش متصل به دویکول و یک مسیر پردازش سلولی چند-جری انجام می‌شود.

ساختارهای گلیکانی سبب تعدیل تعاملات مولکولی متعدد نظیر پیام‌رسانی سلولی، چسبندگی و فعال‌سازی گیرنده می‌شوند.

ساختارهای ارثی گلیکوزیل‌اسیون منجر به دامنه وسیعی از فوئیپ‌ها با مواردی از تمامی مسائل بالینی می‌شوند. بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی متابولسم کربوهیدرات‌های کمپلکس حاصل کمبود گلیکوزیدازها می‌رسند.

۱-۱۶ • مسیر پنتوز فسفات

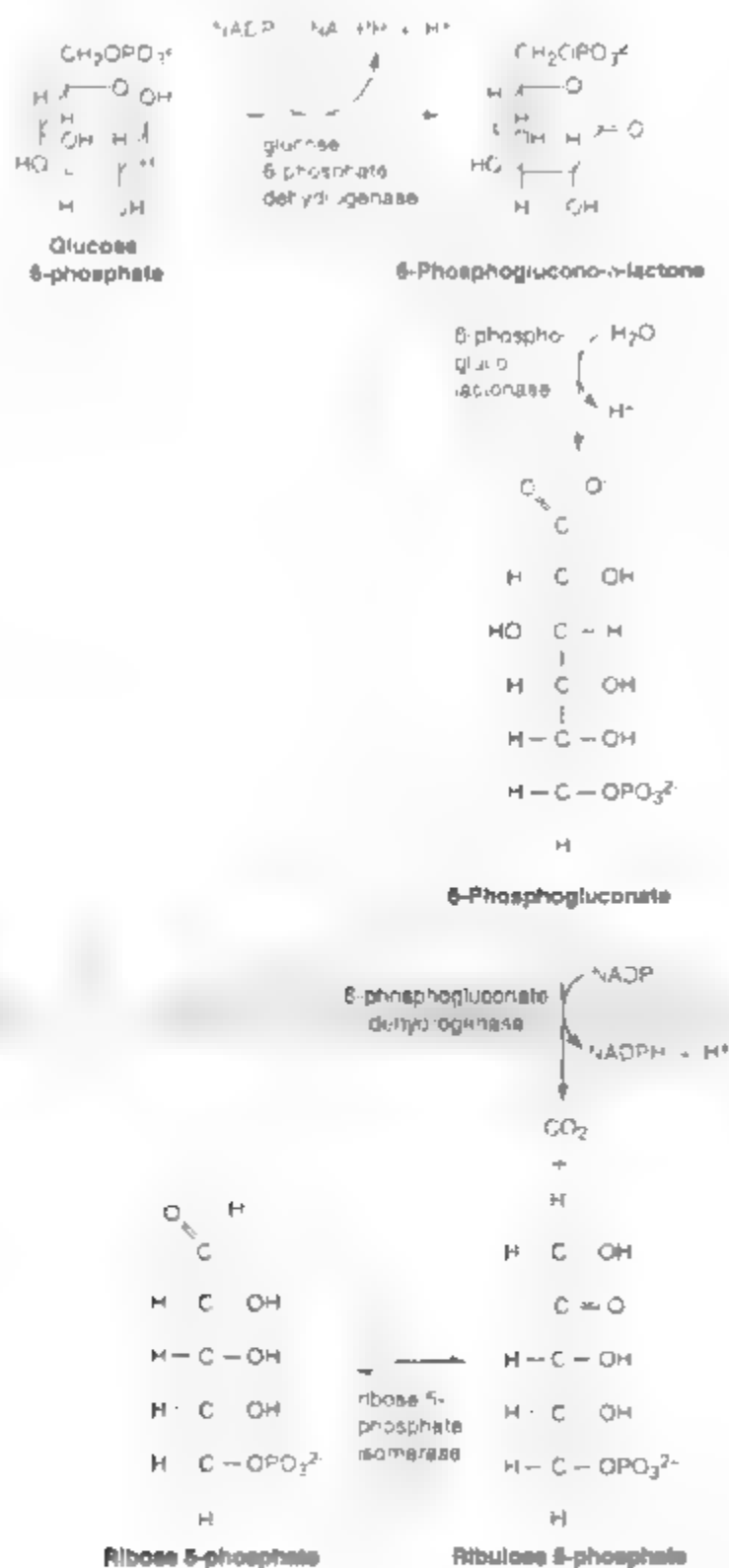
مسیر پنتوز فسفات دو فاز دارد

مسیر پنتوز فسفات رهی برای تحریر گرسی یک مولکول قند به اندز یک کریس در هر زمان می‌باشد. این مسیر شامل مجموعه واکنش‌هایی نیست که مستقیماً به CO_2 منتهی می‌شوند. در فاز اول، دو قند به یکدیگر می‌پیوندند و در فاز دوم، قند به یکدیگر می‌پیوندد و به $NADPH$ تبدیل می‌شود. این مسیر به یکدیگر می‌پیوندد و به $NADPH$ تبدیل می‌شود. این مسیر به یکدیگر می‌پیوندد و به $NADPH$ تبدیل می‌شود.

مسیر پنتوز فسفات ۶- فسفات دهیدروژناز توسط کرب و اولان‌های غده‌کننده به صورت $NADPH$ تبدیل می‌شود. در هر کریس کمبود $NADPH$ تولید می‌شود.

ولین واکنشی که توسط گلوکز ۶- فسفات ($G6P$) دهیدروژناز کاتالیز می‌شود (شکل ۱-۱۶)، دهیدروژناسیون $G6P$ به ۶- فسفوگلوکونات- δ -لاکتون و $NADPH$ می‌باشد و این محل تنظیم اصلی این مسیر است. توجه خاصی به این آنزیم وجود دارد که دلیل آن کم‌خوبی شدیدی است که ممکن است به مسیر $G6P$ دهیدروژناز-کاتالیز می‌شود. دلیل وجود یکی از واریانت‌های متعدد این آنزیم به وجود این (ارتباط بالینی ۱-۱۶). محصول لاکتونی این واکنش سوسترایی برای گلوکوبولاکتوز است که تکمیل شدن این واکنش را تضمین می‌کند. تعادل کلی هر دو واکنش بیشتر در جهت $NADPH$ است که نسبت $NADPH/NADP^+$ موجود در محلول را به یکدیگر می‌پیوندد. در فاز دوم، قند به یکدیگر می‌پیوندد و به $NADPH$ تبدیل می‌شود. این مسیر به یکدیگر می‌پیوندد و به $NADPH$ تبدیل می‌شود.

دوم و دکربوکسیلاسیون که توسط ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود، تولید می‌شود. فسفات ۵- نام ریبولوز ۵- فسفات و مولکول دوم $NADPH$ می‌شود. سپس ریبولوز ۵- فسفات در طریق تولید یک ترکیب واسطه ایدوبولی به ریبول ۵- فسفات ایزومریزه می‌شود.



مسکن ۱-۱۶ فاز اکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات، تولید پنتوز فسفات و NADPH.

تحت شرایط متابولیکی خاص که نیاز به مصرف NADPH برای واکنش‌های بیوسنتیک رزکتیو (همراه با احیاء) و ریسور ۵- فسفات به عنوان پیش ساز سنتز نوکلئوتیدها دارد، مسیر پنتوز فسفات می‌تواند در یمنی به اتمام برسد. واکنش کلی را می‌توان به صورت زیر نوشت:



کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) معمول ترین نقص آنزیمی است و ممکن است در ۴۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان وجود داشته باشد. حدود ۱۴۰ جهش در این پروتئین ۵۱۶ اسید آمینه ای شرح داده شده است که دلیل دامنه وسیع علائم آن می باشد. معمول ترین تظاهرات بالینی کمبود G6PD شامل هرقان نورو دان و کم خونی همولیتیک حاد می باشد که معمولاً توسط یک عامل خارجی آغاز می شود. وقتی دروهای ظاهراً بی ضرر نظیر داروهای ضد مالاریا، ضد تب، یا آنتی بیوتیک های سولفا به افراد حساس تجویز می شود، احتمال دارد طرف ۴۸ تا ۹۶ ساعت یک کم خونی همولیتیک حاد به وجود آید. حساسیت به بیماری همولیتیک ناشی از دارو اغلب به دلیل کمبود فعالیت گلوکز ۶- فسفات (G6P) دهیدروژناز در اریتروسیت ها می باشد و اولین نشانه رودرس وجود کمبودهای ژنتیکی وابسته به X این آنزیم بود. این آنزیم به خصوص از این نظر مهم است که مسیر بتور فسفات مسیر اصلی تولید NADPH در گسول قرمز می باشد.

در مواقعی که درخواست NADPH طبیعی است، گلوله‌های قرمز حاوی کمبود G6PD دهنده روزنار سنا حقیقت نوع A قادر به اکسیداسیون کوکر با سرعت طبیعی هستند. هرچند، وقتی مصرف NADPH می‌باشد، این سلول‌ها نمی‌تواند فعالیت مسیر را به اندازه کافی افزایش دهد. به علاوه، سلول‌ها به اندازه کافی NADP⁺ ر احیاء نمی‌کند تا بتواند گلوتاتیون را در حالت احیاء شده حفظ کند و سایرین سم حفاظت در برابر پراکسیداسیون لیپیدی شوند. گلوتاتیون احیاء شده برای سلامت غشاء گلوله قرمز لازم است و به همین دلیل گلوله‌های قرمز دچار کمبود بریمی حساست بیشتری به همولیز توسط دامنه وسیعی از ترکیبات دارند. اب کمبود همکاری وراثت و محیط در ایجاد سماری را

می‌دهد. - کمبود G6PD برای جلوگیری از

حساسیت نسبت به ... می‌باشد. کمبود G6PD

کشنده است.

• 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 28

ترانس کتولاز که نیاز به تیامین پیروفسفات (TPP) و کاتیون‌های دوطرفیتی دارد، یک واحد دو کرنته گلیسرآلدید فعال را از گریلولوز ۵ فسفات به ریپوز ۵- فسفات انتقال می‌دهد و به سدهپتولوز، گلیسریدید ۳ فسفات، تبدیل می‌کند. این مرحله می‌تواند تغییر در ترانس کتولاز منحصر به سندروم وریک- کورساکوف می‌شود (ارتباط بالینی ۲-۱۹). ترانس کتولاز یک واحد سه کرنته (دی‌هیدروکسی استی) را از سدهپتولوز ۷ فسفات به گلیسرآلدید ۳- فسفات انتقال می‌دهد تا تولید اریتروز ۴- فسفات و فروکتوز ۶ فسفات،



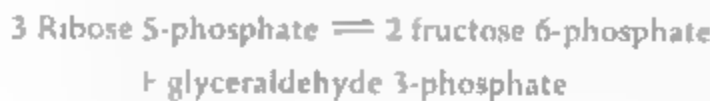
سندروم وریک-کوریساکوف

(OMIM277773): آنومالی‌های مرتبط

با فعالیت ترانس کتولاز

علامت سندروم وریک-کوریساکوف بعد از استرس متوسطی نمایان می‌شود که افراد طبیعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، و یک آنومالی در ترانس کتولاز ذکر شده است. به نظر می‌رسد کلون سازی و تعدیل تولی ژن ترانس کتولاز وجود یک نقص ژنتیکی را رد می‌کند. در عوض، اختلال در عملکرد ترانس کتولاز ممکن است با کمبود نیامین ارتباط داشته باشد، زیرا ترانس کتولاز از نیامین پیروفسفات به عنوان کوفاکتور استفاده می‌کند. این سندروم به صورت یک باهوشداری ذهنی همراه با در دست رفتن حافظه و هج نسبی نمایان می‌شود و می‌تواند در الکلی‌هایی مشاهده گردد که رژیم غذایی آنها ممکن است کمبود این آمینو اسید داشته باشد. همبستگی مسیر فسفات همجس، کمبودهای ترانس آلدولاز نمایان می‌گردد که با طیف وسیعی از بیماری‌های بالینی، شامل میوزوم کندی و ماباروری مردن مرتبط است.

در انجایی که گریبولوز ۵ فسفات ۵ فسفات ۵ فسفات مشتق می‌شود، واکنش حاصل با شروع از رموز ۵- فسفات به صورت زیر است:



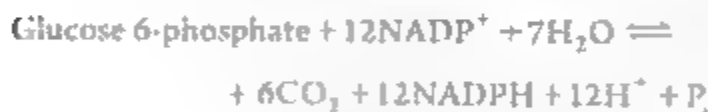
لدا رموز ۵ فسفات اضافی که در اولین مرحله مسیر پنتوز فسفات یا در تحریره اسیدهای نوکلئیک تولید می‌شود، به شکل مؤثری به برکسات واسطه گلیکوبیز تبدیل می‌شود.

گلوکز ۶ فسفات می‌تواند به طور کامل به CO_2 اکسید شده بشود

احتمال ایجاد اکسیداسیون کامل گلوکز ۶- فسفات (G6P) به CO_2 همراه با NADP^+ به NADPH ، بر وجود دارد (شکل ۳-۱۶) G6P به شکل پیوسته وارد این مسیر شده و در ولس فار تولید CO_2 و NADPH می‌گردد. در یک معادله موزبه شده، شش مولکول G6P به شش مولکول رموزور ۵ فسفات و شش مولکول CO_2 اکسید می‌شود که نتیجه آن انتقال ۱۲ حقیب الکترون به NADP^+ می‌باشد که معادل میران حاصل از اکسیداسیون کامل یک مولکول گلوکز به شش مولکول CO_2 می‌باشد سپس شش مولکول ریبولوز ۵- فسفات بوزایی شده و تولید پنج مولکول G6P می‌کند. لدا واکنش کلی به صورت زیر می‌باشد.



و واکنش حاصل عبارتست از



مسیر گلوکز ۶ فسفات به عنوان یک سیستم تولیدکننده NADPH و

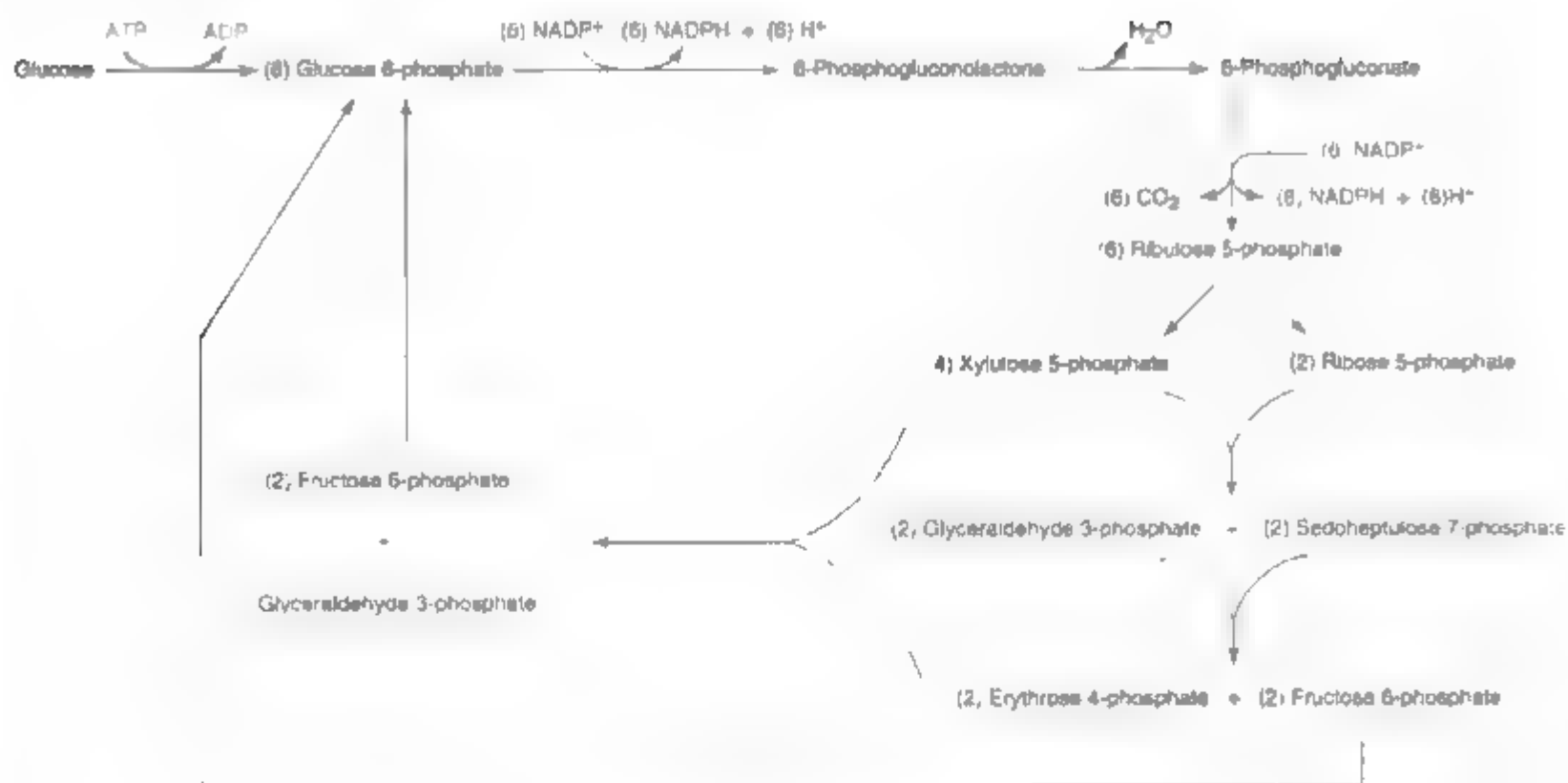
نیامین کننده پنتوز فسفات‌ها عمل می‌کند

مسیر پنتوز فسفات اهداف متعددی، شامل ستر و تحریره فندهایی غیر از هگزوزها، بخصوص ریوز ۵- فسفات برای سنتز نوکلئوتیدها، و ستر NADPH دارد جریان پردازشی G6P بعد از ورود به داخل مسیر، بیشتر براساس نیاز سلول به NADPH با ترکیبات واسطه فندی تعیین می‌شود. وقتی نیاز به NADPH بیش از نیاز به ریوز ۵- فسفات است، انگاه مسیر اکسیداسیون کامل G6P به CO_2 و ستر G6P از ریبولوز ۵- فسفات مساعد است در حالت دیگر، تقاضای NADPH مستأپیین است و تبدیل G6P به ریبولوز ۵- فسفات برای ستر

در این مسیر پنتوز فسفات منطبق با فعالیت آن می‌باشد. در داخل گلول‌های

در NADPH به حفظ گلول‌ها می‌باشد که در حفظ

یکپارچگی عشاء گلول‌های قرمر لازم می‌باشد؛ در داخل کندی، عدد پستانی، بیضه‌ها و



شکل ۲ ۱۶ مسیر پنتوز فسفات.

کورتکس ادریال تولید NADPH برای ستر اسیدهای چرب و استروئیدها است. تعدیل
 ... در کبد ... به مسیر پنتوز فسفات ... به بارداری متابولیکی
 عضو مورد نظر دارد. CO_2 / ۲۰-۳۰ تولیدی در کبد ممکن است از مسیر پنتوز فسفات
 باشد. در عضله محفظه پستانداران که اسید چرب و استروئید کمی ستر می‌کند، تمامی
 G6P از طریق گلیکولیز و چرخه TCA کاتابولیزه شده و اکسیداسیون مستقیم گلوکز
 ۶- فسفات در مسیر پنتوز فسفات صورت نمی‌گیرد.

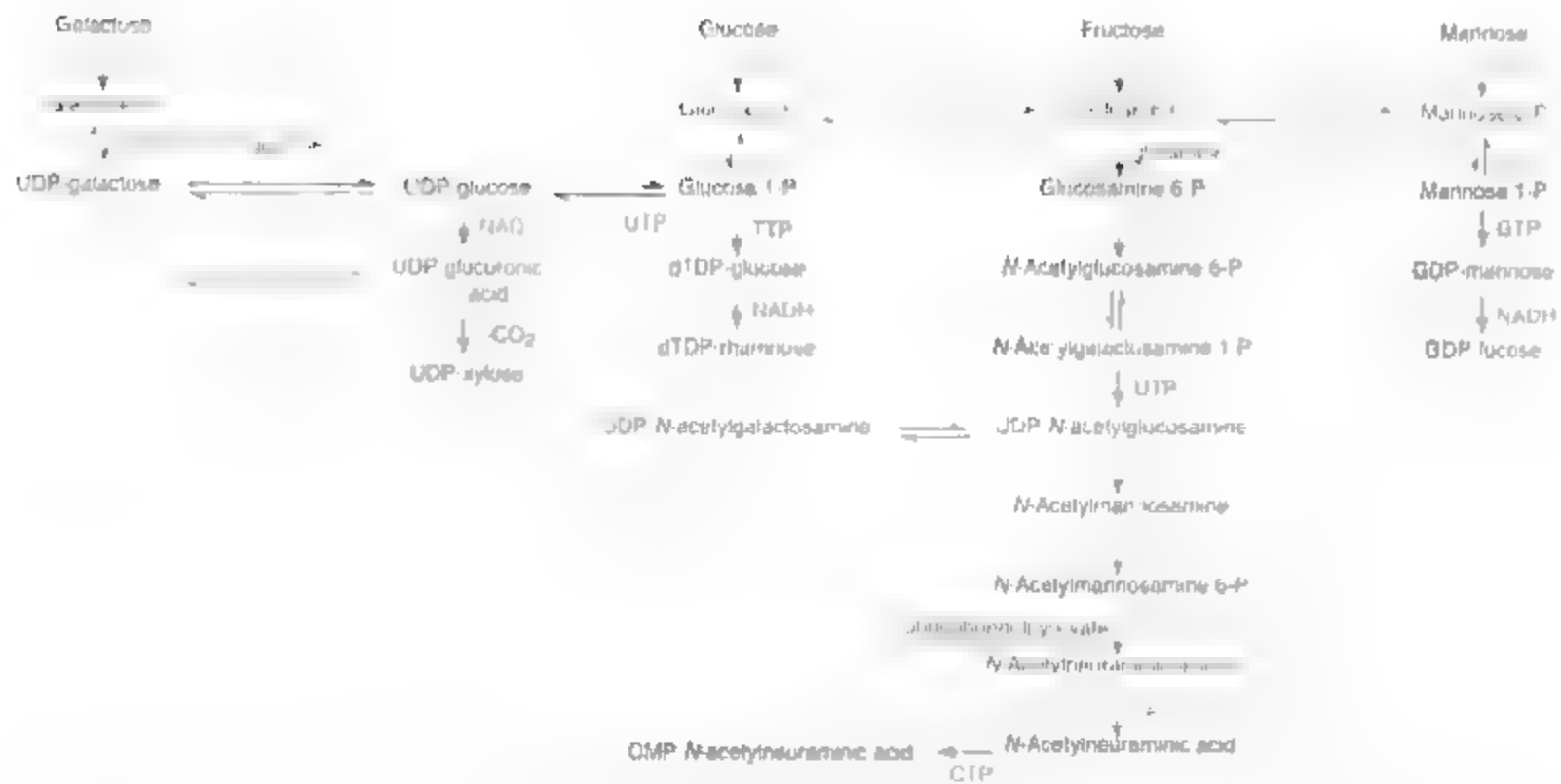
۱۶ ۲ • تبدیلات قندی متقابل و تولید قندهای متصل به نوکلئوتید

... موساکاریدهای موجود در ترکیبات بیولوژیکی از گلوکز مشتق می‌شوند. اکثر تبدیلات
 ... موجود در سیستم‌های پستانداران در شکل ۱۶-۴ خلاصه شده‌اند.

ایزومریزاسیون و فسفریلاسیون واکنش‌های

معمولی برای تبدیل متقابل هستند.

برخی قندها می‌تواند مستقیماً طی واکنش‌هایی نظیر ایزومریزاسیون آلدوز-کتوز که توسط
 فسفومانوز ایزومراز کاتالیز می‌شود و تولید مانوز ۶- فسفات می‌کند، از گلوکز تولید شوند.
 کمبود این آنزیم منجر به شکلی از ناهنجاری‌های مادرزادی سندروم گلیکوریلاسیون
 (CDG) می‌شود (ص ۱۸۹۵).



۵- فسفات ۱- فسفات از فروکتوز ۱- فسفات به عوار یک جزء غذایی مهم، در داخل کبد توسط یک فروکتوزیاز اختصاصی به فروکتوز ۱- فسفات فسفرینه می شود هر چند، هیچ موتاری برای تبدیل متقابل فروکتوز ۱- فسفات و فروکتوز ۶- فسفات وجود ندارد، و فسفوفروکتوزیاز قادر به ستر فروکتوز ۶-۱- بی فسفات از فروکتوز ۱- فسفات نیست. در عوض فروکتوز ۱- فسفات الدولاز فروکتوز ۱- فسفات را به دو ترکیب نخریه می کند، یکی دی هیدروکسی استن فسفات (DHAP) که مستقیماً وارد مسیر گلیکولیتیک می شود، و دیگری گیسرالدهید که ابتدا به گیسرول احیاء، سپس فسفرینه و دوباره به DHAP اکسیده می شود (شکل ۳۹-۱۵) کمود این الدولاز محر به عدم تحمل فروکتوز می شود (ارتباط بالینی ۳-۱۶).

فروگیروری اصلی و عدم تحمل فروکنور: کمبود فروکنوکیبار و فروکنوز ۱- فسفات آلدولاز

فروکتور مصرفی نهاییاتناوبیبره می گردد. برعکس، عدم تحمل اثری فروکتور با هیپوگلیسمی شدید، برقان، خوریزی، برگی کبد، اوریسمی، و مایانارسانی کلیوی مشخص می گردد خوردن فروکتور و یا خوردن طولانی مدت توسط کودکان کم سی می تواند منجر به مرگ شود. فروکتوز ۱- فسفات آلدولاز نیز ممکن است دچار کمبود باشد که در آن تجمع داخل سلولی فروکتور ۱- فسفات مشاهده می گردد (ارتباط بالینی ۲-۱۵ را ببینید).

فروکتوز ممکن است ۶۰-۷۰٪ کربوهیدرات مصرفی در پستانداران را شامل شده و غالباً ر طریق یک مسیر اختصاصی برای فروکتوز متابولیزه می شود. در فروکتوزوری اصلی کمبود فروکتوکیاز وجود دارد. این باهشجاری یک آباوالمالی متابولیکی بدون علامت خوش خیم است که به نظر می رسد به صورت یک صفت اتوروزال معیوب به ارث می رسد. به دنبال خوردن فروکتوز، معمولاً میزان فروکتوز خون و ادرار افراد مبتلا بالا می رود؛ هرچند، ۹۰٪

قندهای متصل به نوکلئوتید، ترکیبات واسطه

در نوسانات قندی متعدد هستند.

سیاری از واکنش‌های تغییر قندی نیاز به قندهای متصل به نوکلئوتید دارند. یک پیروفسفریلاز اتصال هگزر ۱- فسفات به نوکلئوزید تری فسفات (NTP) را کاتالیز می‌کند. این واکنش یک نوکلئوزید دی فسفات (NDP) و پیروفسفات گردد. پیروفسفاتاز سریعاً پیروفسفات را هیدرولیز کرده و به موجب آن واکنش سنتز را مساعدت می‌کند. این واکنش‌ها به صورت زیر خلاصه می‌شوند.



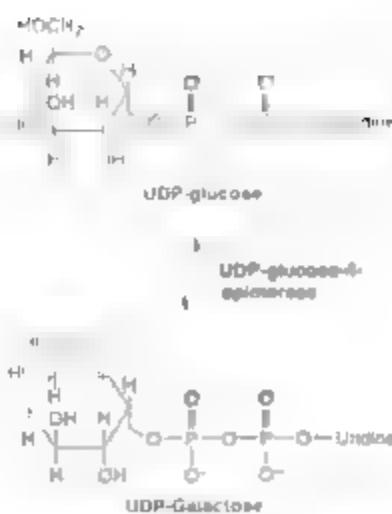
واکنش حاصل به صورت زیر می‌باشد



برای مثال، UDP-گلوکز در ستر گلیکوز و گلیکوپروتئین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و توسط UDP-گلوکز پیروفسفریلاز ستر می‌شود.



قندهای-نوکلئوزید، دی فسفاتی ترکیبات مهمی هستند. این ترکیبات دو پیوند پر انرژی، هر کدام با یک ΔG معنی بزرگ هیدرولیز دارند که زمینه ساز ارزش آنها به عنوان دهنده گلیکوزیل در تغییرات بعدی و واکنش‌های انتقالی است و سبب ویژگی سوییچر در آن می‌شود. (DIP) معمولاً حامل گلیکوزیل است. در حالی که CMP، GDP، ADP حاملی برای قندهای دیگر هستند. بسیاری از واکنش‌های تغییر قند آنها در سطح قندهای متصل به نوکلئوتید انجام می‌شوند (شکل ۴-۱۶).



گلوکز و گالاکتوز متصل به نوکلئوتیدها با ایزومریزاسون به یکدیگر تبدیل می‌شوند

معادل گلیکوزیل و گالاکتوزیل در سترهای حیوانی و سترهای سبوس UDP ستر به UDP

تبدیل می‌شود. UDP-گلوکز ۴ ایزومر کاتالیز شده به ستر سبوس ۵ تبدیل می‌شود.

تبدیل گلوکز به گالاکتوز



گالاکتوزمی، ناتوانی در تبدیل گالاکتوز به گلوکز

واکنش‌های گالاکتوز را اهمیت خاصی برخوردار هستند، زیرا در انسان این واکنش‌ها در معرض نقص‌های ژنتیکی قرار دارند که سبب مایه‌جاری ارثی گالاکتوزمی می‌شوند. وقتی این نقص وجود دارد، فرد نمی‌تواند گالاکتوز مشتق از لاکتوز (قند شیر) را به گلوکز متابولیزه کند که اغلب همراه با تولید آب مروارید، نارسایی رشد، عقب‌ماندگی ذهنی یا حتی مرگ در اثر آسیب کبدی می‌باشد. این موینبه‌ها ممکن است به دلیل کمبود سلولی یکی از این سه آنزیم باشد: (۱) گالاکتوکیناز (نوع ۲، ژن GALK1) (OMIM ۲۳۰۲۰۰) که تولید یک مایه‌جاری نسبتاً ملایم می‌کند که با تولید رودرس آب مروارید مشخص می‌شود؛ (۲) گالاکتور ۱- فسفات اوریدیل -

ترانسفر (نوع ۱، ژن GALT) (OMIM ۶۰۶۹۹۹) که منجر به بیماری شدید می‌شود؛ یا (۳) کمبود UDP گالاکتوز ۴- اپیمرار (نوع ۳، ژن GALT) (OMIM ۲۳۰۳۵۰). گالاکتور طی واکنشی که مشابه تبدیل گلوکز به سوربیتول است، به گالاکتینول احیاء می‌شود. گالاکتینول تولید کاتاراکت را در عدسی‌ها آغاز می‌کند که ممکن است بخشی در آسیب سیستم عصبی مرکزی داشته باشد. تجمع گالاکتور ۱- فسفات مسئول نارسایی کلی است؛ با برداشت گالاکتور از رژیم غذایی، اثرات سمی متابولیت‌های گالاکتور برطرف می‌شوند.

UDP- گالاکتوز همچنین از گالاکتوز ارادی تولید می‌شود که در اثر هیدرولیز لاکتوز در مجرای روده تولید می‌شود. گالاکتور توسط گالاکتوکیناز و ATP به گالاکتوز ۱- فسفات مفریله می‌شود. سپس گالاکتوز ۱- فسفات اوریدیل ترانسفراز با جایگزینی گالاکتوز ۱- فسفات به جای گلوکز ۱- فسفات در UDP- کیناز تولید UDP- گالاکتوز می‌کند.

و س د ه ص ر ت ز ی ح ل ا ه م ی ش و ن د



به واسطه ترکیبی از این واکنش‌ها، گالاکتوز غذایی می‌تواند به گلوکز ۱- فسفات تبدیل و همان‌طور که قبلاً شرح داده شد، متابولیزه گردد و یا اینکه ۴- اپیمرار می‌تواند UDP- گالاکتوز مورد نیاز بیوسنتز را تولید کند. شکل شدیدی از گالاکتوزمی به دلیل عدم وجود اوریدیل ترانسفراز به وجود می‌آید (ارتباط بالایی ۴-۱۶)

ستر GDP- فوکوز (شکل ۴-۱۶ را ببینید) با تبدیل GDP- مانور به GDP- ۴-کتو- ۶- داکسی مانور توسط GDP مانور ۶-۴- دهیدراتاز، به دنبال آن اپیمرایزاسیون به GDP- ۴-کتو- ۶- داکسی- L- گالاکتوز، و نهایتاً احیاء به GDP- فوکوز، تولید شود. واکنش‌های اخیر توسط GDP- ۴-کتو ۶- داکسی مانور ۳، ۵- اپیمرار ۴- ر دوکتاز (پروتئین FX) کاتالیز می‌شوند که در گشول‌های فرمز خون فراوان است. اپیمرایزاسیون سید D- گلوکز و یک به اسید L- پندورونیک بعد از فراگیری آن در هپاری- یا هپازان سولفات رخ می‌دهد (ص ۸۹۹).

اسید گلوکورونیک با اکسیداسیون UDP- گلوکز تولید می‌شود. ستر اسید گلوکورونیک از گلوکز در شکل ۶-۱۶ خلاصه شده است. یکی از مراحل مهم اکسیداسیون UDP- گلوکز توسط UDP- گلوکز دهیدروژناز می‌باشد (شکل ۷-۱۶) اسید



شکل ۶ ۱۶ بیوسنتز اسید D- گلوکورونیک از گلوکز



شکل ۸ ۱۶ مسیر اکسیداسیون اسید گلوکوزوبیک.

گلوکوزونیک توسط NADPH به سید ۱-گلوکونیک احیاء می‌شود (شکل ۸-۱۶). اسید گلوکونیک می‌تواند به سید ۳-کتوگلوکونیک اکسیده و سپس به ۱-گریملوز دکربوکسیله شود. در انسان، ۱-گریملوز کتوپتوزی است که در پتوزوری اصلی^۱ دفع می‌شود (ارتباط ۵-۱۶). به‌طور طبیعی ۱-گریملوز به گریملینول احیاء و دوباره به ۵-گریملوز اکسیده و سپس به گریملوز ۵-فوسفات فسفرینه می‌شود که خود وارد مسیر پتوز فسفاتی می‌گردد که



پنتوروی (۸۰۰-۲۶۰ OMIM): کمبود گزلیتول دهدروژناز: ۱ گریلولور ردوکنار

به نظر نمی‌رسد مسیر اکسیداسیون اسید گلوکوروبیک برای متابولیسم کربوهیدرات‌ها در انسان لازم باشد. زیرا افرادی که در آنها این مسیر مسدود می‌باشد، از مریضی رنج نمی‌برند. یک حالت متابولیکی، تحت عنوان پنتوروی ایدیوپاتیک حاصل کاهش فعالیت ۱ گریلولور ردوکنار

متصل به NADP می‌باشد که گریلولور را به گزلیتول احیاء می‌کند. از اینرو، افراد مبتلا، به‌خصوص به‌دسال خوردن، اسید گلوکوروبیک، مفادیر ربادی پنتور را در داخل ادرار دفع می‌کند.



اسید آسکوربیک (ویتامین C) از اسید گلوکوروبیک مشتق می‌شود

اسید گلوکوروبیک به اسید ۱-گلولوبیک احیاء شده و سپس از طریق ۱- گلولوبلاکتون به اسید ۲-آسکوربیک (ویتامین C) در گیاهان و اکثر حیوانات عری‌سنگ تبدیل می‌شود. ۱-گلولوبلاکتون به اسید ۲-گلولوبلاکتون عری‌سنگ تبدیل می‌شود. ۱-گلولوبلاکتون به اسید ۲-گلولوبلاکتون عری‌سنگ تبدیل می‌شود.

راگانابیر می‌کند و به همین دلیل اسید آسکوربیک برای آنها یک ویتامین است. کمبود ویتامین C در رژیم غذایی مست اسکوربوت می‌شود که اختلالی در بافت هستند است و منجر به خونریزی‌های متعدد به همراه تضعیف بهبود رحم می‌شود.



اسید گلوکوروبیک: اهمیت فیزیولوژیک تولید گلوکوروبیک

اهمیت بیولوژیکی اسید گلوکوروبیک شامل کوپزوکاسیون با برخی مواد داخلی و خارجی در واکنشی برای تولید گلوکوروبیک‌ها می‌باشد که توسط UDP-گلوکوروبیل ترانسفر کاتالیز می‌شود. کوپزوکاسیون با اسید گلوکوروبیک تولید یک ترکیب شدیداً اسیدی می‌کند که در مقایسه با پیش‌ساز خود، در pH فیزیولوژیک خالیت بیشتری در آب دارد و به موجب آن سبب تسریع در انتقال و دفع آن می‌شود. تولید گلوکوروبیک در سم‌زدایی داروها، دفع استروئیدها، و متابولیسم بیلی‌روبین مهم می‌باشد. بیلی‌روبین محصول متابولیکی اصلی حاصل از تجزیه هم، گروه پروستتیک هموگلوبین، می‌باشد. مرحله اصلی در دفع بیلی‌روبین، کوپزوکاسیون با اسید گلوکوروبیک

توسط UDP-گلوکوروبیل ترانسفر می‌باشد. فعالیت کامل این آنزیم ممکن است چند روز تا چند هفته بعد از تولد نمایان شود. اکثر موارد یرقان فیزیولوژیک نوزادان حاصل ناتوانی کند بوده در تولید بیلی‌روبین گلوکوروبیک با سرعت معدل تولید بیلی‌روبین می‌باشد. سوش جهش‌یافته موش‌های Wistar Gunn دچار کمبود UDP گلوکوروبیل ترانسفرار هستند که منجر به هیپر بیلی‌روبینمی ارثی می‌شود. در انسان، وضعیت مشابهی در یرقان غیرهمولینیک خانوادگی مادرزادی (سندروم کریگلر - نبحر) وجود دارد؛ بیماران مبتلا نمی‌توانند به شکل مؤثری ترکیبات خارجی را با اسید گلوکوروبیک کوپزوکاسیون کنند.

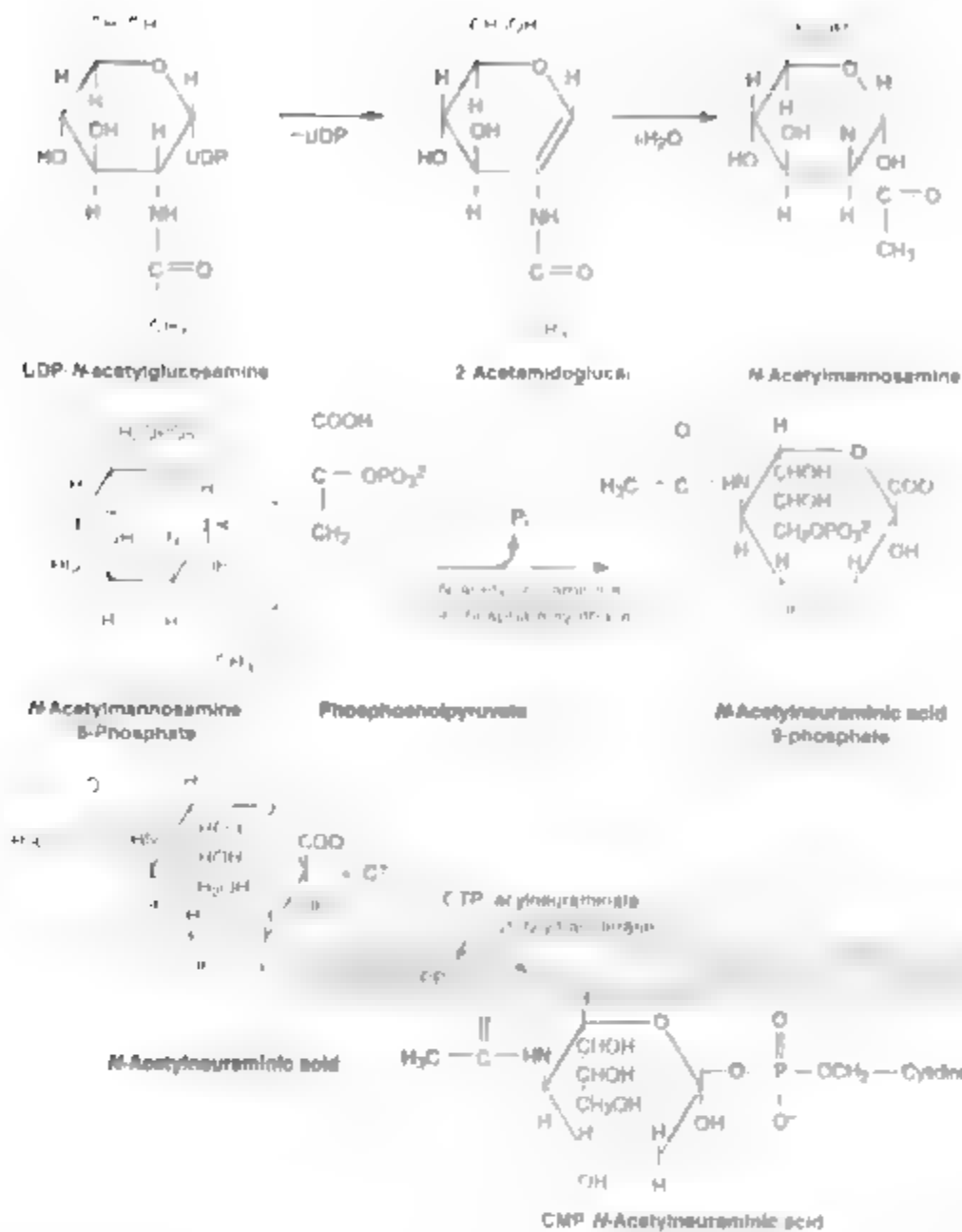
فلاً به آن اشاره شد. اسید گلوکوروبیک همچنین پیش‌ساز برای اسید ۲-آسکوربیک

(شکل ۸-۱۶) در حیواناتی است که ویتامین C را ستر می‌کند (ارتباط بالایی ۶-۱۶).

اسید گلوکوروبیک همچنین از طریق تولید کوپزوکاسیون‌های گلوکوروبیک در سم‌زدایی شرکت

می‌کند (ارتباط بالایی ۷-۱۶). مسیر اسید گلوکوروبیک در بافت چربی فعال است و فعالیت

آن معمولاً در بافت حیوانات گرسنه یا دیابتی بالا می‌باشد.



شکل ۱۰-۱۶ پیوسته CMP-N-استیل-نورامینیک اسید

استیل گلوکزآمین توسط یک ۲-ایزمر صب تولید N-استیل مانورآمین می شود این واکنش احتمالاً با حذف نوآسی UDP و تولید ترکیب واسطه غیراشباع ۲-استامیدوگلوکال پیشرفت می کند در یافت های پستانداران، N-استیل مانورآمین به N-استیل مانورآمین ۶-فسفات مفرط می شود که با فسفونول پروپوت ترکیب و تولید اسید N-نورامینیک ۹-فسفات می کند. در ادامه فسفات برداشت شده، تولید اسید CMP-ستیل نورامینیک می شود تمامی این واکنش ها در ستورول انجام می دهد، به عبارتی آخرین واکنش که در هسته انجام شده و به دنبال آن اسید CMP-N-استیل نورامینیک به داخل سیتوپلاسم انتقال داده می شود

۳-۱۶ • پیوسته پلی ساکاریدهای مرکب

بخش های قندی پلی ساکاریدها از طریق پیوندهای گلیکوزیدی تولیدی توسط گلیکوزیل-ترانسفرازها اتصال پیدا می کنند که واحد گلیکوزیل را از یک مشتق نوکلئوبیدی به یک

بریم‌های هیدرولیتیک اختصاصی، یعنی گلیکوزیدازها، تجزیه می‌شوند. علاوه بر اینکه - بریم‌ها ابزارهای باارزشی برای تشریح ساختمانی اولیگو ساکاریدها هستند، این کلاس نرم‌ها پایه بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی متابولیسم کربوهیدرات‌های مرکب هستند که به دلیل نقص در گلیکوزیدازها حاصل می‌شوند (ارتباطات بالینی ۱۰-۱۶ و ۱۱-۱۶ را ببینید).

۱۶-۴ • گلیکوپروتئین‌ها

گلیکوپروتئین‌ها به صورت پروتئین‌های کوپروگه‌ای تعریف می‌شوند که یک یا چند ساکارید به آن‌ها متصل شده است. این پروتئین‌ها در تمام سلول‌ها یافت می‌شوند. این تعریف را بدارید (ص ۸۹۷). گلیکوپروتئین‌های موجود در غشاءهای سلولی یک نقش مهم در رفتار سلول‌ها و به خصوص در فعالیت‌های بیولوژیکی غشاء دارند. گلیکوپروتئین‌ها اجزاء موکوس ترشحاتی توسط سلول‌های اپی‌تلیال هستند، به عنوان روان‌ساز عمل می‌کنند، و باعث‌های پوشاننده سیستم‌های عصبی، گوارشی، و تناسلی زنان را محافظت می‌کنند. بسیاری از پروتئین‌های ترشح‌شده گلیکوپروتئین هستند و شامل هورمون‌هایی نظیر هورمون محرک فوبیکولی، هورمون نوپیدکننده جسم زرد، و گنادوتروپین حقیقی و پروتئین‌های پلاسمایی نظیر آلبومین و گلوبولین‌ها، سرولوپلاسمین، پلاسمینوژن، و ترانسفیرین می‌باشند.

میراث کربوهیدرات در گلیکوپروتئین‌ها بسیار متغیر است. از نظر وزنی IgGها حدود ۴٪ کربوهیدرات دارند. در حالی که گلیکوپروتئین‌های غشایی انسان ۷۰٪، و گلیکوپروتئین‌های معده‌ای انسان ۸۲٪ می‌باشد. کربوهیدرات‌ها عمدتاً به شکل سبنا بکواسحتی در طول رنجیر پلی‌پپیدی منتشر و یا در نواحی متمرکز باشند. در گلیکوهورس A انسانی، کربوهیدرات محدود به بجه انتهای آمینوی زنجیر پلی‌پپیدی است. اجزاء کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها معمولاً حاوی کمتر از ۱۵-۱۲ ریشه قندی هستند. برخی نظیر گلیکوپروتئین عده تحت‌فکی (یک ریشه N-اسنیل - α -D- گالاکتورآمینیل) و در تعدادی از کلاژن‌های پستانداران (یک ریشه α -D- گالاکتوریل)، فقط یک بخش قندی وجود دارد. به‌طور کلی، ریشه‌های قندی شکل D دارند. مورد استثناء شامل L- فوکوز، L- رابینوز و L- یدوروپیک اسید می‌باشند. گلیکوپروتئین‌های اورتولوگوس از گونه‌های حیوانی مختلف دارای ساختمان‌های پروتئین اولیه یکسان، ولی اجزاء کربوهیدراتی متفاوت هستند. یک ماده - پروتئین - پروتئین خاص وجود دارد. برای مثال، ریبونوکلئیدهای A و B پانکراتیک، ساختمان‌های اولیه یکسان و ویژگی مشابهی در برابر سولسترها دارند، ولی از نظر ترکیب کربوهیدراتی خود بسیار متفاوت می‌باشند.



Type I N-Glycosyl linkage to asparagine



Type II O-Glycosyl linkage to serine

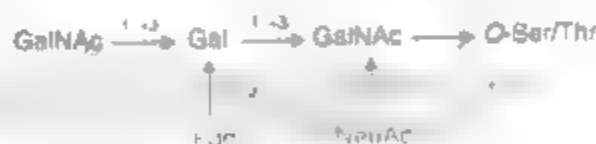


Type III O-Glycosyl linkage to 5-hydroxylysine

ساختار سه نوع اصلی پیوند

گلیکوپپتیدی

کربوهیدرات‌ها از طریق پیوندهای N- یا O- گلیکوزیل به گلیکوپروتئین‌ها اتصال دارند. ساختارهای گلیکوزیدی که در محدوده‌ی گلیکوزیوم (glycom) قرار می‌گیرند، به صورت گلیکوزید (glycoside) شناخته می‌شوند. آلیاژ ساختمانی را فوق‌العاده سخت می‌کند، با این حال خصوصیات عمومی نیز وجود دارند. اتصال کووالان قد به پروتئین یک خصوصیت اساسی ساختمان گلیکوپروتئینی است و فقط چند نوع پیوند مشاهده می‌گردد (ص ۱۵۲). سه نوع پیوند گلیکوزیدی اصلی که در شکل ۱۱-۱۶ نشان داده شده‌اند، شامل N- گلیکوزیل به آسپاراژین (Asn)، O- گلیکوزیل به سرین (Ser) و تیروزین (Thr)، O- گلیکوزیل به ۵ هیدروکسی لیزین می‌باشد. ساختارهای گلیکوزیدی که در محدوده‌ی گلیکوزیوم قرار می‌گیرند، به صورت گلیکوزید (glycoside) شناخته می‌شوند. آلیاژ ساختمانی را فوق‌العاده سخت می‌کند، با این حال خصوصیات عمومی نیز وجود دارند. اتصال کووالان قد به پروتئین یک خصوصیت اساسی ساختمان گلیکوپروتئینی است و فقط چند نوع پیوند مشاهده می‌گردد (ص ۱۵۲). سه نوع پیوند گلیکوزیدی اصلی که در شکل ۱۱-۱۶ نشان داده شده‌اند، شامل N- گلیکوزیل به آسپاراژین (Asn)، O- گلیکوزیل به سرین (Ser) و تیروزین (Thr)، O- گلیکوزیل به ۵ هیدروکسی لیزین می‌باشد. ساختمان مرکزی از گالاکتوز (Gal) با اتصال $\beta(1 \rightarrow 3)$ به N-اسیل گالاکتوزآمین (GalNAc) دارد که خود با اتصال O- گلیکوزیدی به ریشه‌های سرین یا تیروزین متصل می‌باشد. L-فوکوز (Fuc)، اسید سیالیک (NeuAc)، و N-اسیل گالاکتوزآمین در شاخه‌های غیر حیات‌کننده وجود دارند. ساختمان عمومی به صورت زیر می‌باشد.

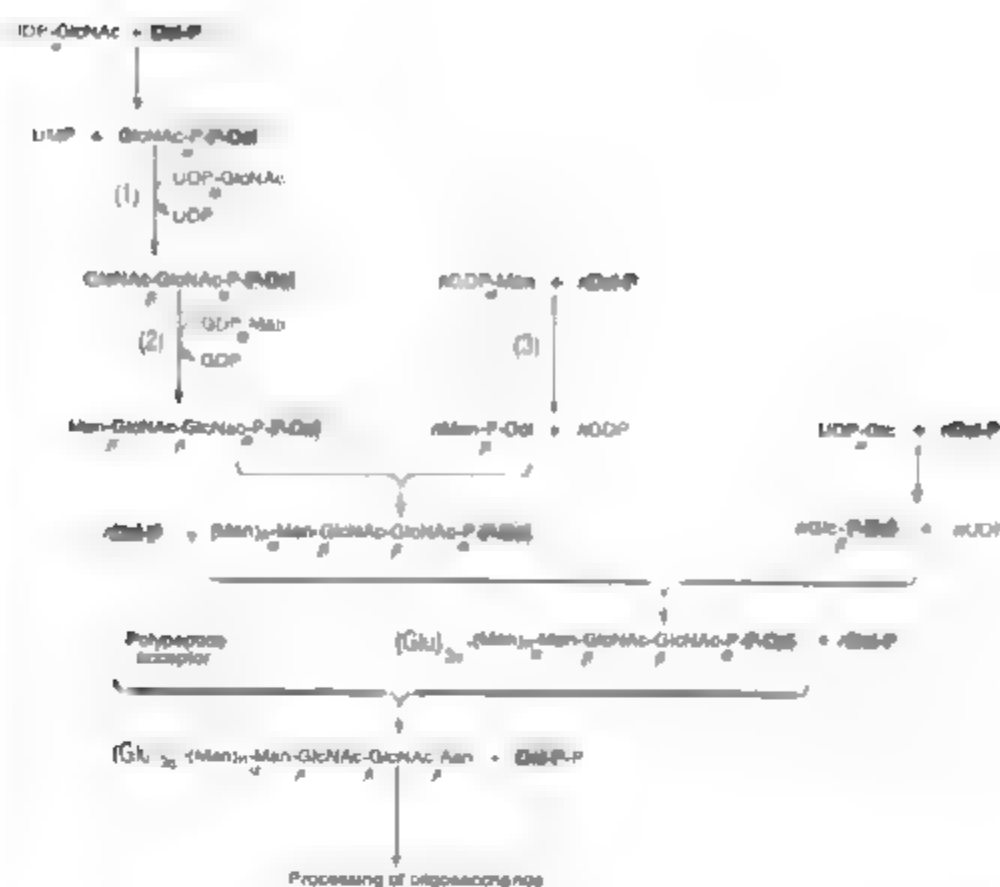


۱- سری خوبی ABO و لوپس نمونه‌هایی از کلاس مرکب هستند (ارتباط بالینی ۸-۱۶) ۲- آنها اولیگوساکارید با اتصال N- گلیکوزیدی به آسپاراژین متصل می‌باشد. این ۳- ها معمولاً حاوی یک ساختمان مرکزی متشکل از ریشه‌های مانوز (Man) ۴- می‌باشد که در (GlcNAc) ساختمان می‌باشد.

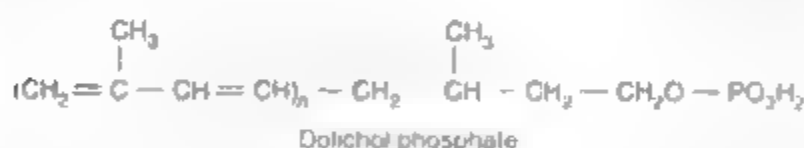


۱- ساختمانی گلیکوپروتئین‌های با اتصال N از همایش و پردازش این بخش مرکزی در جهت تولید مجموعه بزرگی از زیرنوع‌های N- گلیکان غنی از مانوز، هیپرید و مرکب حاصل می‌شود.

۱- کربوهیدرات‌های دارای ساختار ۸- دارای دوینکول هستند ۲- در حالی که ستر گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال O- گلیکوزیدی مستلزم فعالیت متولی پیکوزین ترانسفرازها است، ستر گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال N- گلیکوزیدی مستلزم یک مک‌کسسم متفاوت و پیچیده‌تری است (شکل ۱۲-۱۶). یک بخش مرکزی مشترک از هر دو صورت یک اولیگوساکارید دارای اتصال لیپیدی در سمت سیتوپلاسمی ER همایش می‌باشد و سپس با عبور از عرض دولایه به سمت مجرای ER رفته و به صورت یک واحد



بیوسر هم اولگوساکاریدی در کبکوپروس های د رای انهد اسازین N اول
 کلرکرامین - Dol دولیکول
 پلی پتیدی انتقال ... می ... می ...
 دولیکول فسفات می باشد



دولیکول ها پلی پروئلهایی (C₈₀ - C₁₀₀) هستند که از ۱۶ تا ۲۰ واحد ایزوپرن تشکیل شده اند
 که در آنها واحد بهایی اشباع می باشد این لیپیدها به دو طریق طی سنتز اولیگوکلوئوتید
 عمل می کنند. اول، در تولید N- استیل گلوکرامینیل پیروفسفریل دولیکول از قندهای متصل
 به UDP ... فسفات ... دارند دوم، در انتقال مستقیم N- استیل گلوکرامین و
 در مرحله بهایی از دولیکول فسفات به یک ریشه اسپارازین در زنجیر پلی پتیدی انتقال
 داده می شود

بعد از انتقال به پلی پتید، ساختمان های مرکزی توسط گلیکوزیل ترانسفرازها و بدون
 همکاری ترکیبات واسطه لیپیدی دیگر، تکمیل می شوند (شکل ۱۳-۱۶). مجموعه ای از
 واکنش های پردازشی زودرس که در بین گونه های مهره داران و انواع سلول ها شدیداً
 حفظ شده هستند عمدتاً در ER انجام شده و به نظر می رسد با نشان دادن مناسب گلیکوپرونتین



شکل ۱۳ ۱۶ مسیر پردازش برای اولیگو ساکاریدهای دارای اتصال N.

حفظ شده می باشند. به دلیل آرایش ابتدایی و آراستگی از N-ER-گلیکان ها منعزل
تعبیات گلیکوریلازی و گلیکوریل ترانسفرازی دیگری می شود که عمدتاً در گنژی رخ
می دهد. چندین مسیر در راه پردازش وجود دارد که تنوع بهایی ساختار گلیکانی (یعنی،
ریزوع های غنی از مانوز، هیپرید و کمپلکس) و همچنین سرنوشت تدریجی گلیکوپروتئین ها
ع- می کند N-گلیکن $\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2\text{-Asn}$ موجود بر روی گلیکوپروتئین هایی که
هدفشان بحث لیروومی است، با ورود یک ریشه GlcNAc توسط GlcNAc ففوترانسفراز

و برداشت بعدی توسط GlcNAc فسفودی استر گلیکوزیداز تعبیر داده می‌شوند که یک ریشه Man 6-P را در معرض قرار می‌دهند. نقص در این فرایند، اساس بیماری ذخیره‌ای لیروزومی را فراهم می‌سازد که بیماری سلول ۲ نامیده می‌شود (رتباط بالینی ۸-۶ را ببینید).^{۱۶} در انجایی که ساختمان‌های وینگوساکاریدی کمپلکس‌ها به مسیرهای ستر پیچیده دارد، افزایش سریعی در تعداد ماهیجاری‌های مادرزادی گلیکوریلایسیون^{۱۷} (CDG) وجود داشته است که تحت عنوان بیماری‌های ژنتیکی حاصل از کمبود یا فریش گلیکوریلایسیون تعریف می‌شوند. در حال حاضر، ۲۸ ماهیجاری مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که شامل ۱۶ ماهیجاری در N- گلیکوریلایسیون پروتئین، ۶ ماهیجاری O- گلیکوریلایسیون پروتئین، ۴ مورد ماهیجاری در هر دو N و O- گلیکوریلایسیون، و ۲ مورد ماهیجاری در گلیکوریلایسیون لیپیدی می‌باشد. دامنه بسیاری از قوتیپ‌های مختلف، از جمله تاکننده و از اختصاصی -عصر تا چند سیستمی ثبت شده است (ارتباط بالینی ۹-۱۶).

کاتالیزور گلیکوکوزوگه‌ها نیز ممکن است سب تولید قوتیپ‌های غیرطبیعی شود. تخریب هترو-اولیگوساکاریدها توسط گلیکوریدازهای اختصاصی کاتالیز می‌شود. گروه گلیکوریدازها قندها را به‌طور متوالی از انتهای عراجاء کسده برداشت نموده و سوبسترا را در معرض گلیکوریداز بعدی قرار می‌دهند. عدم وجود یک گلیکوریداز خاص سب تولید قوتیپ‌های غیرطبیعی می‌شود (ارتباط بالینی ۱۰-۱۲).^{۱۸} با کمک با رده‌ای پروتئین‌ها، ۱۰ مورد از ۱۰۰ مورد گلیکوریدازها از فعالیت مرکب آندو و اگر گلیکوریدازها حاصل می‌شود بسیاری از ربحرهای گلیکانی یکسان با اتصال N- یا O- در هر دو گروه گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها یافت می‌شوند. لذا نقص‌های آبریمی ممکن است بر روی تخریب هر دو نوع گلیکوکوزوگه‌ها اثر بگذارد.

عملکرد گلیکان

گلیکوریلایسیون یکی از معمول‌ترین تغییرات بعد از ترجمه است و تقریباً تمامی پروتئین‌های موجود در اوکریوت‌ها گلیکوریله هستند. جزء کربوهیدراتی یا گلیکانی گلیکو-پروتئین‌ها و گلیکولیپیدها در بسیاری از فرایندهای مهم بیولوژیکی شامل فعال‌سازی گیرنده، هدایت پیام، آندوسیتوز، چسبندگی سلولی و تردد لکوسیتی شرکت می‌کند. گلیکان‌های سطح سلول اولین مولکول‌هایی هستند که سلول‌های دیگر، آنتی‌بادی‌ها، ویروس‌ها، و باکتری‌ها با آنها مواجه شده و آنها را مورد شناسایی قرار می‌دهند. برای مثال، بیومارکرهای اونکوفتال و مربوط به سلول نیادی توسط بخش گلیکانی فراهم می‌گردد که انعکاسی از ویژگی اتصال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشد؛ یکی از سدها در برابر خشی ساری آنتی‌بادی HIV. بیش از کربوهیدرات‌های حماطی است که آنتی‌ژن‌های موجود در سطح سلول را می‌پوشانند. با وجود اینکه تنوع ساختمان‌های گلیکانی زیاد است، ویژگی توسط

www.pearson.ir

ناهنجاری‌های مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDGS)

ماه می‌شوند. ناهنجاری‌های CDG-II مستلزم نقص‌های آنزیمی در آنزیم‌های پردازش‌کننده N-گلیکان هستند (شکل ۱۳-۱۶ و جدول را ببینید) به آنزیم‌های ترانسفرازهای کربوهیدراتی (قسمت ۳-۱۶ را ببینید) CDG-Ia (فسفومانوزتار II) و CDG-Ib (فسفومانوز پیرومرار) توجه کنید که آنها نیز سبب ناهنجاری‌های گلیکوزیلاسیون می‌شوند. سایر ناهنجاری‌ها ممکن است مستلزم نقص‌هایی در O-گلیکوزیلاسیون، نظیر سندروم واکر-واربرگ^۱، گاهی ناشی از کمبودهای O-مانوزیل ترانسفراز: نقص‌های مرکب N- و O-گلیکوزیلاسیون، نظیر کمبود انتقال‌دهنده CMP-سیالیک اسید و نقص‌هایی در گلیکوزیلاسیون لیپیدی نظیر کمبود گلیکوزیل فسفاتیدیل-ایوزیتول باشند. پیشرفت کمی در درمان این ناهنجاری‌ها صورت گرفته است. تنها CDG-Ib به شکل مؤثری قابل درمان است.

ناهنجاری‌های مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDGs) ناهنجاری‌های با تنوع ناشی از گلیکوزیلاسیون هستند با استفاده از وضعیت گلیکوزیلاسیون بر سر این سرمی به عنوان یک نشانهگر شاخص، چندین نوع CDGs مورد شناسایی قرار گرفته است نوع معمول‌ترین مورد می‌باشد که ناهنجاری‌های همیشگی N-گلیکانی را در بندی مسیر بیومستیک مانوزی را نشان می‌دهد. به‌های با نقص متعددی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که منجر به ناهنجاری‌های مختلف می‌شوند. جدول ۱۳-۱۶ برخی مثال‌ها را در جدول ۱۳-۱۶ ارائه می‌دهد (شکل ۱۳-۱۶ را ببینید). بیماران مبتلا به نقص در این آنزیم دچار سریع، غلبه-مردگی روانی-حرکتی، دیستروپی، میکروسفالی، هیپوتونی، کاردیومیوپاتی و سندروم هوروتیک می‌باشند که سبب مرگ رودرس (طرف یک هفته تا ده

1 Walker-Warburg syndrome

نقص‌های آنزیمی در سنتز گلیکوپروتئین با اتصال N

ناهنجاری	نقص پروتئینی
CDG-Ia	Phosphomannomutase II
CDG-Ib	Phosphomannose isomerase
CDG-Ic	Dol-P-GlcNAc ₂ -P-P-Dol glucosyltransferase (glucosyltransferase I)
CDG-Id	Dol-P-Man ₆ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase VI)
CDG-Ie	GDP-Man: Dol-P-mannosyltransferase (Dol-P-Man synthase I) (3)
CDG-Ig	Lec 35 (Man-P-Dol utilization I)
CDG-Ih	Dol-P-Man: Man ₇ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase VIII)
CDG-Ib	Dol-P-Glc: Glc ₁ -Man ₆ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol glucosyltransferase (glucosyltransferase II)
CDG-Ii	GDP-Man: Man ₁ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase II)
CDG-Ij	UDP-GlcNAc: Dol-P-GlcNAc-P-transferase (1)
CDG-Ik	GDP-Man: GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase I) (2)
CDG-II	Dol-P-Man: Man ₆ -and Man ₉ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase VII-IX)
CDG-IIa	N-acetylglucosaminyltransferase II (4)
CDG-IIb	Glucosidase I
CDG-IIc	GDP-fucose transporter
CDG-IId	β-1,4galactosyltransferase (5)

ناهنجاری‌های گلیکولیپیدی

مجموعه‌ای از بیماری‌های ژنتیکی انسانی حاصل نقص در هیدرولازهایی هستند که غالباً بر روی سوبسترهای گلیکولیپیدی اثر می‌کنند و این نقص‌ها منجر به تجمع محصولات گلیکولیپیدی و گانگلیوزیدی می‌شوند. علائم بالینی مرتبط با هر کدام از این گلیکوکوپروزوها، ممکن است تفاوت‌های زیادی داشته باشند. هرچند، به‌خاطر غالب بودن لیپیدها در سیستم عصبی، این ناهنجاری‌ها اغلب با تخریب بافت عصبی و روال دهی و حرکتی شدید همراه می‌باشند.

نقص‌های آنزیمی در تخرب گلیکولییدها

بیماری	نقص آنزیمی
Tay-Sachs	β -Hexosaminidase A
Sandhoff	β -Hexosaminidases A and B
GM ₁ gangliosidosis	β -Glucosylase
Sialidosis	Sialidase
Fabry	α -Galactosidase
Gaucher	β -Glucocerebrosidase
Krabbe	β -Galactocerebrosidase
Metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A (cerebroside sulfatase)

- تنوگلیکان‌ها ماکرومولکول‌های موقی هستند که ممکن است شامل ۹۵/۱ یا میزان بیشتری گرویدرات باشند، لذا بیشتر شیه پلی‌ساکاریدها هستند تا پروتئین‌ها. زنجیره‌ی - - سی بی ترکیبات ر گلبیکوزآمینوگلیکان (یا موکوپلی‌ساکارید) می‌نامند، به‌طوری‌به بیماری‌های ذخیره‌ی ناشی از ناتوانی در تجزیه این مولکول‌ها، موکوپلی‌ساکاریدوز گفته می‌شود (ازنباط مالی، ۱۴-۱۶ را ببیند).

سشن کلاس پروتوگلیکان‌ها وجود دارند

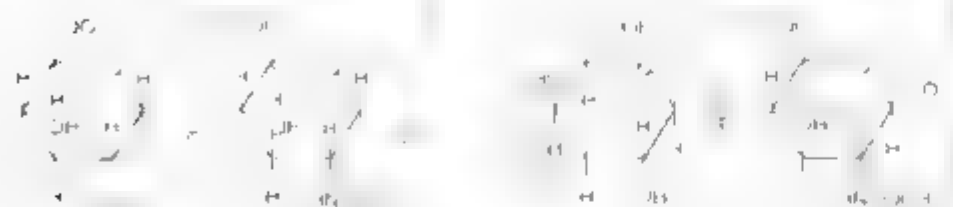
[illegible]

سد هیالورونیک کربوپلمری از N - استیل گلوکزامین و اسید گلوکوروبیک است. هیالورونات متفاوت از سایر انواع گلیکو آمینوگلیکان ها، یک سلسله پلیمری به سبب وجود یک پیوند ۳-۶-گلیکوزید بین دو قند در یک واحد تکراری است. این پیوند منجر به تشکیل یک ساختار فشرده و منظم می شود. هیالورونیک اسید به عنوان یک گلیکو آمینوگلیکان این است که شایسته نامش است. پلیمرها در دو تنها شامل واحدهای دی ساکاریدی N-استیل گلوکزامین و اسید گلوکوروبیک است (شکل ۱۴-۱۶)، با وجود اینکه هیالورونات کمترین شباهتی با هیالورونیک اسید دارد. هیالورونیک اسید را دارد، اندازه آن ممکن است $10^5 - 10^6$ به برسد. به دلیل توده بزرگ، خصوصیت پرتولیتیک و حجم بزرگی که در محلول اشغال می کند، هیالورونات به عنوان یک روانساز و جاذب شوک عمل می کند.



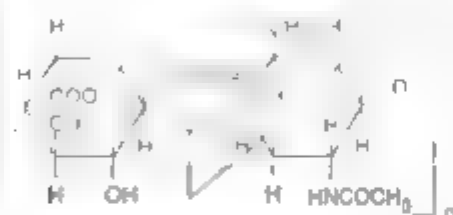
Repeat unit of hyaluronic acid

Repeat unit of chondroitin 4-sulfate



Repeat unit of heparin

Repeat unit of keratan sulfate



Repeat unit of dermatan sulfate

شکل ۱۴-۱۶ واحدهای تکراری موجود در زنجیرهای گلیکوزآمینوگلیکانی.

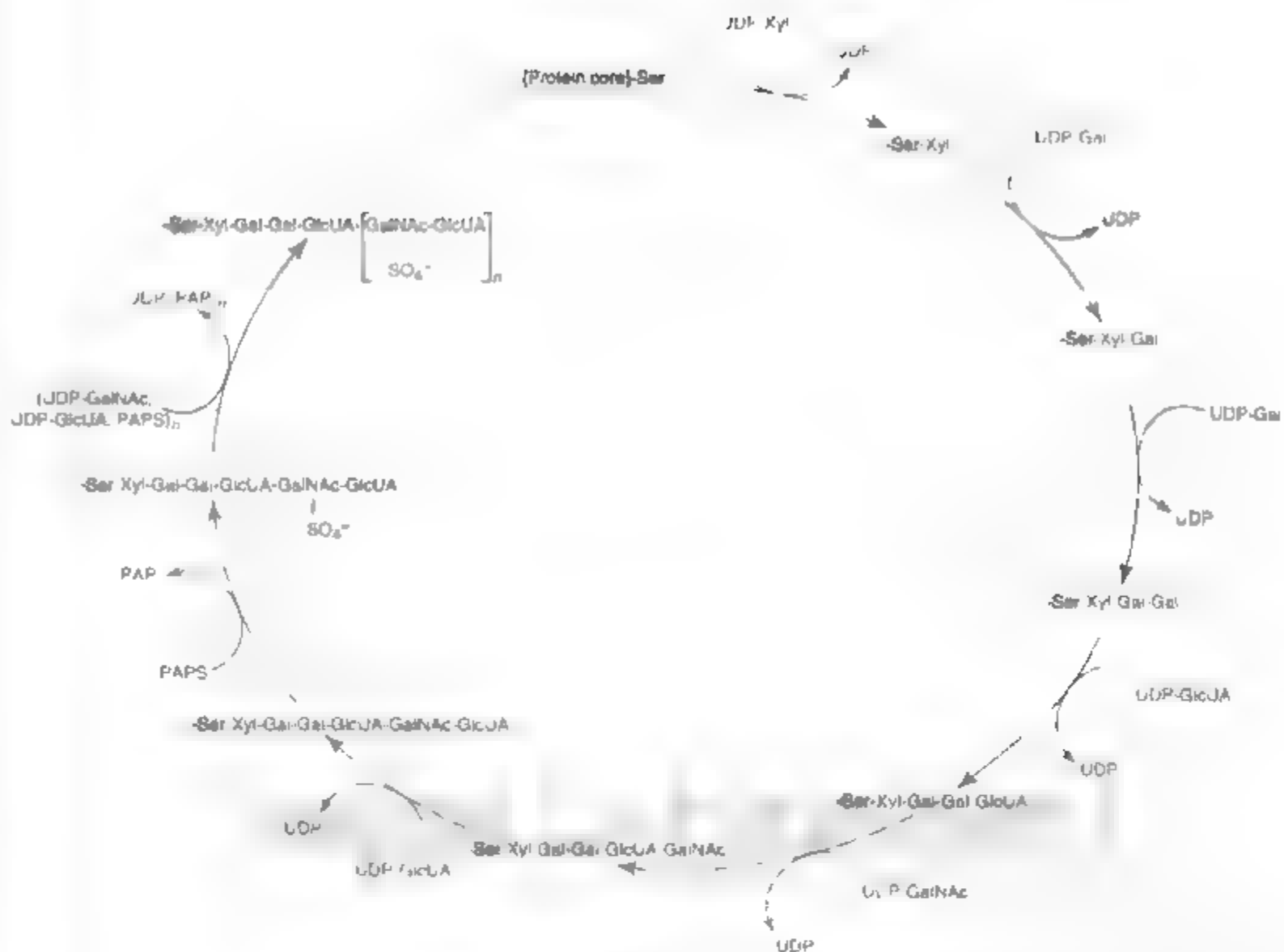
هالو و سایر ریزه‌ها را می‌توان به کمک روش‌های مختلف جداسازی و صاف باقی یافت می‌شود.

کندروایتین سولفات‌ها فراوان‌ترین گلیکوزآمینوگلیکان‌ها هستند.

کندروایتین سولفات‌ها از طریق یک قطعه ارتباطی تراساکارییدی به ریشه‌های اختصاصی سربس موجود در هسته پروتئینی متصل می‌شوند.



هر زنجیر حاوی ۳۰ تا ۵۰ واحد دی‌ساکارییدی (۱۵-۲۵ kDa)، متشکل از N-استیل-گالاکتوزآمین و اسید گلوکورونیک است که به قطعه ارتباطی اتصال دارد (شکل ۱۴-۱۶). این دی‌ساکاریدها می‌توانند در موقعیت‌ترین ۴ یا ۶ در N-استیل گالاکتوزآمین سولفات شوند. یک مولکول کندروایتین سولفات متوسط متشکل از حدود ۱۰۰ زنجیر کندروایتین متصل به هسته پروتئینی است که یک جرم $10^6 \times 10^5 - 10^6$ Da را به وجود می‌آورد. فراورده‌های پروتئوگلیکانی فوق‌العاده باهمگ هستند که از نظر تعداد و توزیع زنجیرهای پلی‌ساکارییدی، طول کندروایتین سولفات، و شدت سولفاسیون تفاوت دارند. پروتئوگلیکان‌های کندروایتین سولفات ممکن است به شکل غیرکره‌آل یا هیالورونات تجمع یابند و اجزاء برجسته غضروف، تاندون‌ها، لیگامان‌ها و همچنین مغز، کبد و ریه هستند.



شکل ۱۵ ۱۶ ستر پروتئوگلیکان کندروایتین سولفات، Xyl، گریوز، Gal، گالاکتوز، GlcNA، اسید گلوکورونیک، N-GalNAc، استیل گالاکتوز آمین، PAPS، فسفادورین فسفوسولفات

یک پیوند N-استیل گلوکزامین-آسپارازیل که در گلیکوپروتئین ها معمول است، به پروتئین اتصال دارد. کراتان سولفات II از عصاره، از طریق N-استیل گالاکتوز آمین به سر یا ترنوبین اتصال دارد. کراتان سولفات های اسکلتی اغلب اتصال کووالان به همان پروتئین مرکزی دارند که رنجیرهای کندروایتین سولفات دارند.

بیوسنتز کندروایتین سولفات نمونه شادص

تولید گلیکورآمینوگلیکان ها است

گلیکورآمینوگلیکان ها با عمل متوالی گلیکوزیل ترانسفرازها همایش می یابند که یک موساکارید را از یک مشتق متصل به نوکلئوتید به یک گیرنده مناسب، یا انتهای غیراحیاء کننده قند دیگر و یا یک پلی پتید انتقال می دهند. بیوسنتز کندروایتین سولفات ها بیشتر از همه شناخته شده است (شکل ۱۵-۱۶)

اولین مرحله تولید هسته پروتئینی است و به دنبال آن شش واکنش گلیکوزیل-ترانسفراری انجام می‌شود. برای تکمیل ناحیه اتصال تراساکارییدی بی‌همتا نیاز به ویژگی سوسترایی مطلق می‌باشد. سپس واکنش‌های N-اسنیل گالاکتوز آمینیل ترانسفراری و گلوکوزوزیل ترانسفرازی، پلیمریاسیون در جهت تولید واحدهای دی ساکارییدی مشخص انجام می‌شود. سولفاسیون N-اسنیل گالاکتوزین در موقعیت کربن ۴ یا کربن ۶ در اثر یون ربجیر انجام می‌شود. دهنده سولفات، همانند سایر سیستم‌های بیولوژیکی، ۳-فسفودنوزین ۵-فسفوسولفات (PAPS) می‌باشد که ر ATP و سولفات طی دو مرحله سنتز می‌شود؛ این مراحل توسط آنزیم دوکاره PAPS سنتاز کاتالیز می‌گردند (شکل ۱۶-۱۶). همبست سولفاسیون در شرایط کدرویدستروفیک حاصل از کمبود فرایند سولفاسیون در حیوانات و انسان، بهتر نمایان می‌شود (ارتباط بالینی ۱۳-۱۶).

ستر سایر گلیکوآمینوگلیکان‌ها نیاز به ترانسفرهای دیگری دارد که برای فاده و صادرات خاصی اختصاصی هستند تکمیل ستر غلب مستوره O-سولفاسیون، پلیمریاسیون، سیلاسیون یا N-سولفاسیون می‌باشد. سنتز هم پروتئوگلیکان‌ها و هم گلیکویدزها توسط مکانیسم مشابهی در سطح ستر هگزوز آمین تعمیم می‌شود. واکنش پروکتوز ۶-فسفات گلیکانین تراس آمیداز (شکل ۱۶-۴) را سینید در معرض مهار سیتو-دتی ناشی از N-UDP-سیل گلوکزین در رده دانه در عدد UDP-N-سیل گلوکزین می‌باشد. در مرحله غلب UDP-کربن و UDP-سوروز یک سید سولفات باعث تسریع

۱۶-۱۶

۱۶-۱۵

کدرویدستروفی‌های ناشی از نقص‌های سولفاسیون

سولفاسیون یکی از تغییرات اساسی گلیکوآمینوگلیکان‌ها در خانواده‌های پروتئوگلیکانی مختلف می‌باشد. فرایند سولفاسیون مستلزم انتقال سولفات معدنی به داخل سول از طریق انتقال دهنده‌های غشاء پلاسمایی، فعال‌سازی از طریق تبدیل آنها به فسفودنوزیل فسفوسولفات (PAPS) طی یک فریند دو مرحله‌ای که توسط PAPS سنتاز موجود در سینتوزول کاتالیز می‌شود، سپس مصرف مستقیم توسط سولفوترانسفرهای سینتوزولی یا انتقال PAPS از سینتوزول به کمپلکس گنزی برای مصرف توسط مجموعه‌ای از سولفو-ترانسفرهای مجرای می‌باشد. سه ماهنجاری اتوزومال مغلوب، شامل دیس پلازی دیاستروفیک (DTD)، اتلوستوزنر نوع II (AOII) و آکندروژنر نوع IB (ACG-IB)، از جهش‌هایی در ژن DTDST حاصل می‌شوند که یک انتقال دهنده سولفات را کد می‌کنند. مبتلایان به DTD قامت کوتاه متناسب و همراه با دیس پلازی مفصلی ژنرالیزه دارند، ولی معمولاً طول

عمر آنها طبیعی است؛ ACG-IB با اندام‌ها و تنه فوق‌العاده کوتاه مشخص می‌شوند؛ AOII یک کدرویدس پلازی است که قبل از تولد کشنده می‌باشد. ماهنجاری‌های ژنتیکی ناشی از نقص‌هایی در ستر PAPS توسط سولفوریلاز/کیناز دوکاره (PAPS سنتاز) در هم حیوانات و هم انسان شناسایی شده است. موش خانگی کوتاه‌شکل^۱ یک ماهنجاری رشد شدید را نشان می‌دهد که منجر به اندام‌ها و تنه بسیار کوتاه و جمجمه کوچک می‌شود. در انسان، دیس پلازی اسپوندیلواری متافیزی (نوع پاکستانی)^۲ با اندام‌های تحتانی کوتاه و کمایی، مفاصل زانو بزرگ شده، و شروع زودرس بیماری دژنراتیو مفصلی مشخص می‌گردد. این فوتیپ‌ها واضحاً اهمیت این تغییرات بعد از ترجمه را جهت فعالیت پروتئوگلیکان‌ها، به‌خصوص در نمو و حفظ سیستم اسکلتی، نشان می‌دهند.

1 Diastrophic dysplasia

2 Ateolosteogenesis type II

3 Achondrogenesis type IB

4 Barachymorphic

5 Spondyloepimetaphyseal dysplasia (Pakistani type)

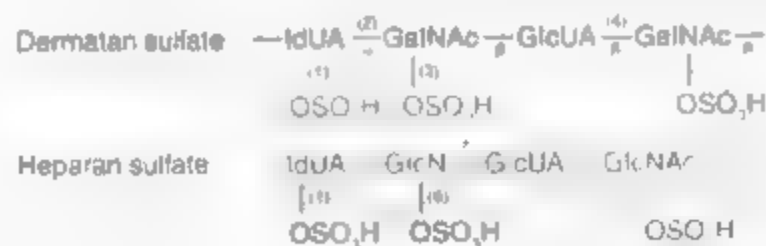
موکویلی ساکاریدوزها

ناهمجاری های ژنتیکی انسانی که با تجمع و دفع بیش از حد اولیگو- ساکاریدهای مربوط به پروتئوگلیکان ها مشخص می شوند، شامل موکوپلی- ساکاریدورها هستند. اینها یک یا چند هیدرولاز لیپوزومی حاصل می شوند که منول تحریب درماتان و یا هیاران سولفات هستند. سندروم هورلر و سندروم سان فیلپو ناهمجاری های اتورومان مغلوب هستند. درحالی که بیماری هانتز وابسته به α می باشد. هر دو سندروم هورلر و هانتز - ناهمجاری های اسکلتی و عقب ماندگی ذهنی مشخص می شوند که در حالات شدید ممکن است منجر به مرگ زودرس شوند. برعکس، نقص های مریکی در سندروم سان فیلپو نسبتاً خفیف هستند. درحالی که عقب ماندگی ذهنی شدید می باشد. در مجموع، میران بروز موکوپلی ساکاریدورها در

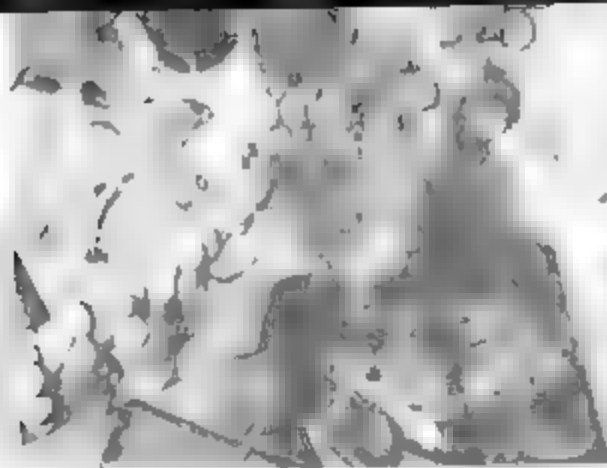
نقص‌های انرژی در موبایل، ساکاریدوزها

بیماری	ماده‌های تجمع یافته	نقص آنزیمی
Hunter	Heparan sulfate	Iduronate sulfatase (1)
	Dermatan sulfate	
Hunter - Schreder	Heparan sulfate	α L Iduronidase (2)
	Dermatan sulfate	
Maroteaux-Lamy	Dermatan sulfate	N-Acetylgalactosamine sulfatase (3)
Mucopolidosis VII	Heparan sulfate	β -Glucuronidase (4)
	Dermatan sulfate	
Sanfilippo type A	Heparan sulfate	Heparan sulfamidase (6)
Sanfilippo type B	Heparan sulfate	N-Acetylglucosaminidase (9)
Sanfilippo type C	Heparan sulfate	Acetyl CoA : α - glucosaminide acetyltransferase
Sanfilippo type D	Heparan sulfate	N-Acetylglucosamine 6-sulfatase (8)
Morquio type A	Keratan/chondroitin sulfate	Galactose 6-sulfatase
Morquio type B	Keratan sulfate	β Galactosidase

م. ساختمان‌های مربوط به درمانات مولعات و هپان مولعات



اعداد داخل پرانتز به آفریم‌های اشاره دارند که آن پیوندها ر هیدرولیز می‌کنند.



Liver



متابولیسم لیپیدها I: سنتز، ذخیره‌سازی و مصرف اسیدهای چرب

کارمیتین یا کارنیتین یا کرمیتین
ترانسفراز ۹۳۳
نقص‌های ژنتیکی در آسیل‌کوآ
دهیدروژناز ۹۳۵
بیماری رفسوم ۹۳۹
اجسام کمونی به‌عنوان موحث
رژیم غذایی آنکسر ۹۴۳
اسیدهای چرب به‌عنوان
ملکول‌های تنظیمی ۹۴۸

بیماری‌های نالسی
۱۷ چاقی ۹۱۰
۱۷ نقش کلیدی متابولیسم اسیدهای
چرب در دیابت نوع ۲ یا سپاس از
دیس فک‌گاری ۹۱۱
۱۷ چرخه تری‌آسیل‌گلیسرول / اسید چرب
۹۳۰
۱۷-۲ نقص‌های ژنتیکی در انتقال

• مقدمه ۹۰۶
• مصرف سمی اسیدهای چرب و
سنگ‌ریزها ۹۰۷
• اسیدهای چرب و محصولات
آوبه آنها بین اعصاب ۹۱۲
• سنتز اسیدهای چرب: لیپوژن ۹۱۵
• اسیدهای چرب به‌صورت
تری‌گلیسرول ۹۲۲
• مصرف اسیدهای چرب برای
تولید انرژی ۹۲۹
• تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب
۹۴۵

مفاهیم کلیدی

تری آسیل گلیسرول ها ملکول های آنگریزی هستند که ذخیره سوخت اصلی موجود در تمامی موجودات می باشند. در پستانداران، بیشتر تری آسیل گلیسرول در بافت چربی وجود دارد.

در حالت نعدیه شده، ذخیره سازی حلال چربی به صورت تری آسیل گلیسرول در بافت چربی صورت می پذیرد، در حالی که در هنگام ناشتایی، بافت چربی تری آسیل گلیسرول را تجزیه کرده تا سوخت مورد نیاز بافت های دیگر را فراهم کند.

اسیدهای چرب اساساً در کبد با اضافه شدن متوالی واحدهای دو-کربنه، با استفاده از استیل کوآ حاصل از گلوکز غذایی و سوخت های دیگر، سنتز می شوند.

اسیدهای چرب می توانند با افزایش طول و ایجاد پیوند دوگانه تغییر داده شوند تا تولید حنوط های از ملکول های مختلف شود. در پستانداران برخی اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه تنها از پیش سازهای اسید

چرب ضروری موجود در مواد غذایی سنتز می شوند. کبد با استفاده از گلیسرول ها را از ملکول های آسیل کوآ و گلیسرول ۳ فسفات سنتز می کند.

اسیدهای چرب توسط β -اکسیداسیون به استیل کوآ تبدیل شده و سپس به عنوان سوخت توسط بافت های متعددی به مصرف می رسند.

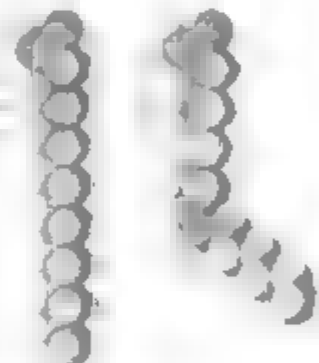
در هنگام ناشتایی طولانی، احسام کتنوی، شامل استوئئات و β -هیدروکسی بوتیرات، از استیل کوآ در کبد تولید می شوند. استفاده از کتنوی توسط مغز و بافت های دیگر به عنوان سوخت برای تطابق با شرایط طولانی مهم می باشد.

مستز و تجربه اسیدهای چرب در جهت ذخیره سازی انرژی در حالت نعدیه شده و به حرکت درآمدن انرژی در حالت ناشتایی صورت می پذیرد. به علاوه، به حرکت درآمدن اسیدهای چرب از تری آسیل گلیسرول های ذخیره شده در بافت های چربی به بافت های سلولی انجام می شود.

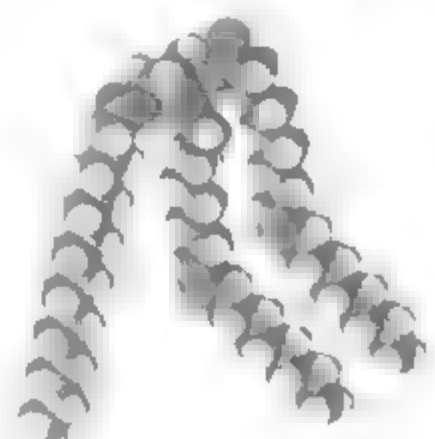
۱۷-۱-۱ مقدمه

لیپیدها ملکول های آنگریز هستند، یعنی در آب حل نمی شوند و تمایل به ایجاد تجمعات حبه حبه حبابی در درون سلول دارند. اکثر لیپیدها حاوی اسیدهای چرب هستند و یا از آنها مشتق می شوند (شکل ۱-۱۷). لیپیدها فعالیت های بیولوژیکی مهم زیادی دارند. تری آسیل گلیسرول ها (شکل ۲-۱۷) سوخت ذخیره ای اصلی در بدن هستند. لیپیدهای دیگر، شامل فسفولیپیدها، گلیرولیپیدها و کلسترول، اجزاء اصلی غشاء های بیولوژیک را تشکیل می دهند. خصوصیات مؤثر بر سطح بی همتای این ترکیبات به آنها اجازه می دهد تا اسکلت غشاء را به وجود ورده و بخش های آبی موجود در داخل سلول را تعیین و جدا کنند. لیپیدهای مؤثر بر سطح فعالیت های مهم دیگری، شامل یکپارچگی کیسه هوایی موجود در ریه ها و محلول سازی مواد غریبی در مایعات بدن، را نیز دارند. بالآخره، برخی لیپیدها ملکول های پیام رسان مهمی هستند. اسیدهای چرب، هورمون های استروئیدی و ایکوزانوئیدها، شامل پروستاگلاندین ها، در برقراری ارتباط بین سلول ها مهم هستند. لیپیدهای دیگر در پیام رسانی داخل سلولی فعالیت دارند.

متابولیسم اسیدهای چرب و تری آسیل گلیسرول ها نفوذ مهم است که عدم تعادل یا کمبود این فرایندها می تواند عوارض پاتولوژیکی جدی را در انسان به همراه داشته باشد. حالات بیماری که با اختلال در عملکرد متابولیسم مرتبط هستند، شامل چاقی، دیابت، هیپرتری گلیسریدمی و کتواسیدوز می باشد. همچنین بیماری های ژنتیکی انسانی نظیر



شکل ۱-۱۷ اسیدهای چرب رده چرب بلند چوب اسید بالمبیک (اسباع) رسته، میس اسید بالمبولیک (غیرسباع) طرح رنگی H اسید، C خاکستری، و O قرمز



شکل ۲-۱۷ تری آسیل گلیسرول ۱-بالمبیل ۲۲-دی-اولنیل گلیسرول برای طرح رنگی، شکل ۱-۱۷ را ببینید

جدول ۱-۱۷ - اسیدهای چربی که برای انسان مهم هستند

نام	فرمول عددی	فعالیت در انسان
اسید فرمیک	۱	
اسید استیک	۲۰	
اسید پروپیونیک	۳۰	در هنگام متابولیسم اسیدهای چرب فرد کربس و همچنین متابولیسم ابرولوسین، ولین و متیونین تولید می شود
اسید بویریک	۴۰	تری آسید گلیسرول های شیر حاوی اسیدهای چرب با کونا هستند
اسید میریسیک	۱۴۰	اتصال کووالان به برخی پروتئین ها
اسید پالمیتیک	۱۶۰	محصول اسید چرب ستار
سید پالمیتولیک	۱۶۱ (۹)	اسیدهای چرب ۱۶-۱۸ کربنه قسمت اعظم اسیدهای چرب موجود در تری آسید گلیسرول ها و لیپیدهای مرکب را تشکیل می دهد
سید استاریک	۱۸۰	
اسید اولئیک	۱۸.۱ (۹)	
سید لیولیک	۱۸.۲ (۹.۱۲)	اسید چرب ضروری
اسید لئولیک	۱۸.۳ (۹.۱۲.۱۵)	اسید چرب ضروری
سید استارک	۲۰.۱ (۱۰.۱۲.۱۵.۱۸)	اسید چرب ضروری
سید استارک	۲۰.۲	
سید استارک	۲۰.۳	

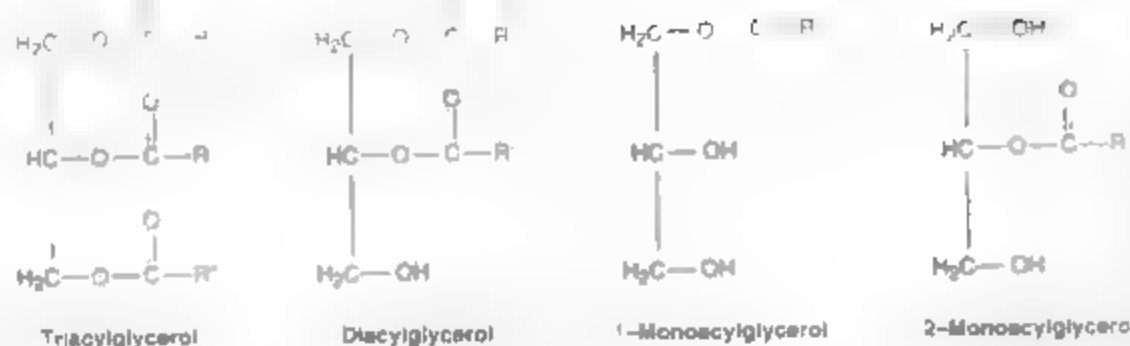
کربن با شروع از کربن کربوکسیل شماره گذاری می شوند. موقعیت پیوندها، با استفاده از تعداد اتم کربن موجود در سمت کربوکسیل پیوند، در داخل پرانتز نشان داده می شوند.

بسیار اسیدهای چرب موجود در بدن است که به شکل تری آسید گلیسرول می باشند.

اسیدهای چرب اساساً به صورت استرهای گلیسرول ذخیره می شوند (شکال ۱۷-۲ و ۱۷-۵). اکثر اسیدهای چرب موجود در انسان در داخل تری آسید گلیسرول ها وجود دارند که در آنها هر سه گروه هیدروکسیل گلیسرول با اسیدهای چرب استریفیه می باشد. ترکیباتی با یک (مونواسیل گلیسرول ها) یا دو (دی آسید گلیسرول ها) اسید چرب استریفیه به مقادیر کمی وجود دارند و بیشتر به صورت ترکیبات واسطه متابولیک در ستر و تجزیه لیپیدهای حاوی گلیسرول عمل می کنند. گاهی برای این ترکیبات از نام های غیرعلمی مو-، دی- و تری گلیسریدها نیز استفاده می شود.

اکثر تری آسید گلیسرول ها دارای اسیدهای چرب مختلفی هستند که در سه موقعیت گلیسرول استریفیه شده اند. توزیع اسیدهای چرب تحت تأثیر عوامل مختلفی، شامل رژیم

آسیل گلیسرول‌ها



غذایی و موقعیت آن‌تومیکتی منکول ذخیره‌شده. قرار دارد در انسان، بیشتر اسیدهای چرب شمع‌شده هستند و یا حاوی یک پیوند دوگانه می‌باشد که در میان آنها اسید اولئیک (۱۸:۱) معمول‌ترین می‌باشد. با وجود اینکه تری‌آسیل گلیسرول‌ها به راحتی کاتابولیزه می‌شوند، در مقایسه از نظر شیمیایی حتی می‌باشد. اسیدهای چرب شدیداً غیراشباع حساسیت بیشتری نسبت به اکسید سیول غیرایزیمی دارند.

آنکریزی تری‌آسیل گلیسرول‌ها برای عملکرد آنها مهم است

در سیر گلیسرول‌ها و سایر لیپیدها، متابولیسم محدودیتی در سیر متابولیسمی وجود ندارد. انرژی متابولیکی چربی تسکین‌دهنده به خود، هیدراته‌سازی خود، یعنی سیدند حاصل می‌شود. به یک بگ و به کده‌های بگ بر بگ بصر سیدند و بصرهای حسی سیدند. نمیه آبگریز پیوندند. این عدم حلالیت در آب برای ذخیره تری‌آسیل گلیسرول‌ها و برای همایش غشاءهای بیولوژیکی ضروری است.

در مقایسه با گلیکوزن، کارایی تری‌آسیل گلیسرول‌ها در ذخیره انرژی بسیار بیشتر است. هر سانس وزن، با اکسیداسیون کامل تری‌آسیل گلیسرول‌ها تقریباً دو و نیم برابر ATP تولید می‌شود. به علاوه، تری‌آسیل گلیسرول‌ها بدون آب همراه ذخیره می‌شوند، در حالی که گلیکوزن بدوست بوده و حدود دو برابر وزن خود به آب اتصال می‌یابد. لذا انرژی حاصل از هر گرم تری‌آسیل گلیسرول ذخیره‌شده حدوداً چهار برابر گلیکوزن هیدراته می‌باشد. انسان تری‌آسیل گلیسرول بیشتری را نسبت به گلیکوزن به عنوان سوخت ذخیره می‌کند. متوسط ذخیره یک انسان ۷۰ کیلوگرمی حدود ۲۵۰g گلیکوزن در کبد و عضله است. این به معنی حدود ۱۰۰۰ kcal انرژی می‌باشد که کمتر از انرژی مورد نیاز یک روز می‌باشد. برعکس، همین فرد حدود ۱۶ kg تری‌آسیل گلیسرول به صورت ذخیره دارد که انرژی کافی برای چندین هفته گرسنگی را فراهم می‌سازد. برخلاف ذخایر گلیکوزن و اسیدهای آمینه که محدود هستند، برحسب میزان خوردن کالری، ذخایر تری‌آسیل گلیسرول‌ها می‌تواند به میزان زیادی توسعه یابد. این موضوع تری‌آسیل گلیسرول را به ذخیره سوخت فوق‌العاده‌ای تبدیل می‌کند، ولی می‌تواند منجر به چاقی، و در برخی موارد، دیابت (ارتباط بالینی ۱-۱۷ و ۲-۱۷) شود.



چاقی

چاقی به یک اپیدمی جهانی تبدیل شده است. طبق برآوردهای انجام شده در سال ۲۰۰۴ حدود ۲۵٪ مردم ایالات متحده چاق بودند و تا سال ۲۰۲۰ این میزان به ۴۰٪ خواهد رسید. اعداد بزرگتر کشیده شده برای کشورهای نظیر چین و هندوستان ذکر شده است که اقتصاد در حال رشد سرعاً به یف چاقی ساختگی است و براساس وزن بدنه آل بدن (IBW). یعنی وزنی که با کمترین میزان بیماری و مرگ و میر مرتبط است، می باشد. اضافه وزن به صورت تا ۲۰٪ بالای IBW و چاقی به صورت وزن بیش از ۲۰٪ (بیشتر) تعریف می شود. شاخص توده بدن (BMI) معیاری دیگری است که معمولاً برای چاقی مورد استفاده قرار می گیرد. این شاخص با تقسیم وزن (برحسب کیلوگرم) بر مربع قد (برحسب مترمربع) محاسبه می شود. فردی با BMI برابر ۲۵ یا بیشتر اضافه وزن دارد و BMI برابر ۳۰ یا بیشتر نشانه چاقی است. موقعیت متابولیکی دخیل ساری چربی نشانه خوبی از میزان خطر بیماری و مرگ و میر ناشی از چاقی است. توزیع مرکزی چربی بدن (بافت چربی شکمی)، در مقایسه با توزیع محیطی چربی (بافت چربی زیرپوستی) خطر بیشتری برای بیماری دارد.

خطر اصلی چاقی، فشار خون بالا، تری آسید گلیسرول بالا، و مقادیر غیر طبیعی چربی در خون و همچنین مقاومت انسولینی می باشد. تا ۲۷ میلیون آمریکایی مبتلا به این سندروم هستند. افراد مبتلا به سندروم متابولیک در خطر بالای دیابت و بیماری قلبی - عروقی قرار دارند. ارتباط بیوشیمیایی بین چاقی و دیابت در ارتباط بالینی ۲-۱۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت. به دلیل وجود این خطرات برای سلامتی، کنترل چاقی یک هدف اصلی سلامت عمومی است.

علل چاقی و دلایل زمینه‌ای برای افزایش قابل توجه آن در جمعیت‌های انسانی پیچیده می باشند. ناهنجاری‌های آندوکراین نظیر کم کاری تیروئید یا بیماری کوشینگ (تولید بیش از حد کورتیکواستروئیدها)، همانند جهش در ژن‌های کدکننده هورمون‌های درگیر در کنترل خوردن غذا، نظیر لپتین و گیرنده آن، نادر هستند. محتمل به نظر می رسد که استعداد ژنتیکی یک فرد، همراه با محیط است. عوامل محیطی و ژنتیکی در چاقی می باشد.

به طور واضح، تغییر در شیوه زندگی یکی از عوامل اصلی در چاقی اپیدمی است. در سرناسر دنیا، افزایش مصرف مواد غذایی حاوی مقادیر زیاد چربی و کربوهیدرات، همراه با کاهش فعالیت، علت اصلی افزایش وزن و افزایش دخیل چربی در بافت چربی می باشند. لذ چاقی یک ناهنجاری واحد نیست، بلکه گروه ناهمگنی از حالات با علل متعدد است.

متأسفانه چاقی حالتی است که به مدت قابل علاج می باشد. درمان چاقی همچنان به عنوان یک مشکل پزشکی باقی مانده است. روش‌های اجرائی استاندارد کاهش خوردن کالری و افزایش مصرف انرژی در افراد مؤثر است، زیرا برای اینکه مؤثر باشد لازم است به طور نامحدودی ادامه یابد. تا از کاهش وزن بدن اطمینان حاصل شود، به شکل قابل توجهی افراد اغلب به سمت روش‌های اجرائی جراحی می روند تا چربی ناخواسته را برداشت کنند. و یا با کوچک سازی معده مانع گرسنگی و جذب غذا شوند. از چندین نوع مداخله فارماکولوژیکی جهت درمان چاقی استفاده شده است. اینها شامل استفاده از ترکیباتی نظیر (۱) - سر آمین می باشد که در سر نخ‌های برداشت نورون‌های سروتونین و دوپامین را مهار می کند. (۲) - آنتی آگونیست‌های انسولین، (۳) - مهارکننده‌های لیپاز، و (۴) - مهارکننده‌های چربی‌سوزی. رهافت دیگر برای جلوگیری از جذب چربی، استفاده از اورلیستات می باشد که لیپاز پانکراتیک را مهار نموده و به موجب آن هضم تری آسید - گلیسرول را کاهش می دهد. نشان داده شده است که ترکیب حرارت‌رایی (افزایش دهنده تولید حرارت) آندروین، در هنگام ترکیب با کافئین، سبب افزایش مصرف اکسیژن تا ۱۰٪ در انسان می شود. هرچند، بحث اصلی کاهش وزن ناشی از این ترکیب دارویی، ناشی از کاهش خوردن غذا می باشد. رهافت‌های جدید که پتانسیل درمان چاقی را دارند، مستلزم تولید ترکیباتی هستند که سیری را تنظیم می کنند. مدت‌های طولانی است که از پیشنده‌های گوارشی نظیر کله‌سیستوکیسین و پپتید گلوکاگون - مانند برای کاهش وزن استفاده شده است. به علاوه، آنتاگونیست‌های گیرنده کاندیپوتید در معز اشتها را کاهش می دهد. ملکول‌های کوچکی که با اتصال به این گیرنده‌ها عمل می کنند، نامزدهایی برای داروهایی هستند که شوند برای کنترل اشتها مصرف شوند.

دقت چربی یک معیار قابل توجه هورمون‌هایی است که اشتها را تنظیم می کند، و چربی زیرپوستی نیز در تنظیم درجه حرارت مهم است، زیرا یک لایه عایق فراهم می کند.

نقش کلیدی متابولیسم اسیدهای چرب در دیانت نوع ۲ با سپاس از دبیرس فک‌گذاری

۱۵۵۰ - در این سال ...
 ۱۵۵۱ - در این سال ...
 ۱۵۵۲ - در این سال ...
 ۱۵۵۳ - در این سال ...
 ۱۵۵۴ - در این سال ...
 ۱۵۵۵ - در این سال ...
 ۱۵۵۶ - در این سال ...
 ۱۵۵۷ - در این سال ...
 ۱۵۵۸ - در این سال ...
 ۱۵۵۹ - در این سال ...
 ۱۵۶۰ - در این سال ...
 ۱۵۶۱ - در این سال ...
 ۱۵۶۲ - در این سال ...
 ۱۵۶۳ - در این سال ...
 ۱۵۶۴ - در این سال ...
 ۱۵۶۵ - در این سال ...
 ۱۵۶۶ - در این سال ...
 ۱۵۶۷ - در این سال ...
 ۱۵۶۸ - در این سال ...
 ۱۵۶۹ - در این سال ...
 ۱۵۷۰ - در این سال ...
 ۱۵۷۱ - در این سال ...
 ۱۵۷۲ - در این سال ...
 ۱۵۷۳ - در این سال ...
 ۱۵۷۴ - در این سال ...
 ۱۵۷۵ - در این سال ...
 ۱۵۷۶ - در این سال ...
 ۱۵۷۷ - در این سال ...
 ۱۵۷۸ - در این سال ...
 ۱۵۷۹ - در این سال ...
 ۱۵۸۰ - در این سال ...
 ۱۵۸۱ - در این سال ...
 ۱۵۸۲ - در این سال ...
 ۱۵۸۳ - در این سال ...
 ۱۵۸۴ - در این سال ...
 ۱۵۸۵ - در این سال ...
 ۱۵۸۶ - در این سال ...
 ۱۵۸۷ - در این سال ...
 ۱۵۸۸ - در این سال ...
 ۱۵۸۹ - در این سال ...
 ۱۵۹۰ - در این سال ...
 ۱۵۹۱ - در این سال ...
 ۱۵۹۲ - در این سال ...
 ۱۵۹۳ - در این سال ...
 ۱۵۹۴ - در این سال ...
 ۱۵۹۵ - در این سال ...
 ۱۵۹۶ - در این سال ...
 ۱۵۹۷ - در این سال ...
 ۱۵۹۸ - در این سال ...
 ۱۵۹۹ - در این سال ...
 ۱۶۰۰ - در این سال ...

[illegible][illegible]

و افزایش فعالیت، مقاومت به انسولین قابل برگشت می باشد.

[illegible]

۳ ۱۷ • انتقال اسیدهای چرب و محصولات اولیه آنها بین اعضا

در تمامی پستانداران، انتقال و ذخیره‌سازی اسیدهای چرب براساس وضعیت رژیم غذایی تنظیم می‌شود. در حالت تعدیه‌شده، تری‌اسیل‌گلیسرول ذخیره می‌شود که همراه با ذخیره خالص در بافت چربی است. در هنگام ناشتایی، تری‌اسیل‌گلیسرول موجود در بافت چربی هیدرولیز شده و محصولات آن در سرتاسر بدن توزیع می‌گردد. تا برای تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرند. با مداوم ناشتایی، کبد اسیدهای چرب را به اجسام کتون، شامل استو-استات و β هیدروکسی‌بوتیرات، تبدیل و آنها را به داخل گردش خون آزاد می‌کند که خود به عنوان به مسه اصلی انرژی برای بسیاری از بافت‌ها عمل می‌کند. این فرایندها در شکل ۱۷-۶ خلاصه شده‌اند.



شکل ۱۷-۶ انتقال بین‌عضوی اسیدهای چرب. (a) در حالت تعدیه‌شده، ذخیره‌سازی خالص تری‌اسیل‌گلیسرول در بافت چربی وجود دارد. منابع شامل چربی غذایی و اسیدهای چربی می‌باشند که در کبد از کربوهیدرات و اسیدهای آمینه اضافی سنتز شده‌اند. (b) در حالت ناشتایی، تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها هیدرولیز شده و اسیدهای چرب به همراه گلیسرول به داخل خون آزاد می‌شوند.

انتقال لیپیدها مشکلات می‌همتایی را به دنبال دارد، زیرا این ملکول‌ها (به‌خصوص سیل‌گیسرول‌ها، کلسترول و استرهای آن) در آب نامحلول هستند. برای این منظور، گردش خون در داخل لیپوپروتئین‌ها قرار گرفته و یا به صورت متصل به پروتئین‌ها متصل می‌یابد. به علاوه، انتقال تری‌آسیل‌گیسرول‌ها از عرص غشاء‌ها معمولاً مستلزم تجزیه به جزء کوچکتر توسط لیپازها می‌باشد.

انسفال لیپیدها در حالت تغذیه‌شده

تری‌سیل‌گیسرول‌های موجود در رژیم غذایی در داخل معده و روده باریک توسط لیپازهای معده، پانکراس هضم می‌شوند (ص ۸۳۹۶). محصولات اصلی شامل ۲-مونوآسیل‌گیسرول‌ها و اسیدهای چرب آزاد می‌باشند که توسط سلول‌های اپی‌تلیالی جذب می‌شوند که روده باریک را می‌پوشاند. این سلول‌ها اسیدهای چرب و مونوآسیل‌گیسرول‌های جذب‌شده را به شکل تری‌آسیل‌گیسرول تبدیل می‌کند (ص ۹۲۶) که سپس در داخل شیلومیکرون‌ها بسته‌بندی می‌گردد که یک لیپوپروتئین پلاسمایی غنی از تری‌آسیل‌گیسرول می‌باشد (ص ۱۴۰۲). شیلومیکرون‌ها به داخل لنف ترشح و سپس وارد گردش خون می‌شوند. کد مسج دیگری برای تری‌آسیل‌گیسرول‌ها در حالت تغذیه‌شده می‌باشد. اسیدهای چرب در این بافت از کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه مازاد سنتز می‌شوند. پس اسیدهای چرب در تری‌آسیل‌گیسرول قرار گرفته و به صورت لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) بسته‌بندی می‌گردد که دومین لیپوپروتئین غنی از تری‌آسیل‌گیسرول بوده و در گردش خون ترشح می‌گردد.

تری‌آسیل‌گیسرول‌های موجود در شیلومیکرون‌ها و LDL توسط لیپوپروتئین لیپاز موجود در سطح سلول‌های اندوتelial مویرگی موجود در بافت‌هایی نظیر بافت چربی و عضله اسکلتی هیدرولیز می‌شوند. آپوپروتئین آپو C-II که در شیلومیکرون‌ها و VLDL یافت می‌شود، فریبده را از طریق اتصال لیپوپروتئین‌ها به این آنزیم فعال می‌کند. اسیدهای چرب آزاد در بافت‌ها هیدرولیز صورت گرفته و به مصرف می‌رسد. گلیسرول را در بافت‌ها به صورت گلیسرول-۳-فسفات و گلیسرول-۱-فسفات یا گلیکولیز یا گلوکونوئیز می‌شود.

لیپوپروتئین لیپاز به مقدار زیاد در بافت چربی، عضله قلب و عضله اسکلتی وجود دارد و به این بافت‌ها اجازه می‌دهد تا تری‌آسیل‌گیسرول حاصل از لیپوپروتئین‌ها مصرف کنند. در بافت چربی، محصولات لیپوپروتئین لیپاز برداشت و به شکل تری‌آسیل‌گیسرول همان می‌یابد و امکان ذخیره‌سازی حاصل سوخت را فراهم می‌کند (ص ۹۷۵) در عضله، محصولات اسید چرب حاصل از فعالیت لیپاز برداشت و برای تولید انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند، گرچه مقداری تری‌آسیل‌گیسرول نیز در بافت‌ها می‌گردد.

انفعال لیپیدها در حالت ناشتا

در حالت ناشتا، تری‌اسیل‌گلیسرول‌های ذخیره‌شده در بافت چربی برای استفاده به عنوان سوخت به حرکت در می‌آیند. این فرایند توسط لیپاز حساس به هورمون آغاز می‌شود که در داخل سلول‌های چربی قرار دارد این آنزیم با فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز A وابسته به cAMP فعال می‌شود. برعکس، اسولین با القاء دفسفریلاسیون این آنزیم، آن را غیرفعال می‌سازد. در این تنظیم، پروتئین پری‌لیپین نیز مهم است که سطح قطرات چربی را می‌پوشاند. وقتی پری‌لیپین فسفریله نیست، مانع دسترسی لیپاز به تری‌اسیل‌گلیسرول می‌شود. وقتی پری‌لیپین توسط پروتئین کیناز A فسفریله شد، لیپاز حساس به هورمون به سطح غشای چربی متصل شده و تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها را هیدرولیز می‌کند. محصول اصلی این آنزیم منوآسیل‌گلیسرول و اسیدهای چرب آزاد است. این هیدرولیز توسط آنزیم‌های دیگری کامل می‌شود خلاصه‌ای از تنظیم متابولیسم تری‌اسیل‌گلیسرول در جدول ۱۷-۲ آورده شده است. این تنظیم سبب به حرکت درآمدن خالص اسیدهای چرب در حالت ناشتا و ذخیره‌سازی خالص بعد از غذا می‌شود. تعادل مستر و هیدرولیز تری‌اسیل‌گلیسرول به تعیین ذخیره کافای انرژی و احتساب از چاقی کمک می‌کند (ارتباطات بالایی ۱-۱۷ و ۱۷-۲). لیپازهای دیگر، شامل تری‌گلیسرید لیپاز چربی^۱ نیز ممکن است در تعادل تری‌اسیل‌گلیسرول در بافت چربی نقش داشته باشند. لیپولیز غشای غشای

لیپازهای دیگر این هیدرولیز را کامل نموده و سبب آزادسازی اسیدهای چرب و گلیسرول به داخل خون می‌شوند. این اسیدهای چرب را اسیدهای چرب آزاد^۲ می‌نامند، هرچند در گردش خون به شکل متصل به آلبومین می‌باشند. هر ملکول آلبومین می‌تواند به حدود ۱۰ اسید چرب اتصال یابد. لذا ظرفیت اتصال آن بسیار بالا می‌باشد. هرچند با توجه به لیپیدهای موجود در لیپوپروتئین‌های پلاسمایی (ص ۹۷۵)، اسیدهای چرب متصل به آلبومین یک کسر نسبتاً کوچکی از کل لیپیدهای پلاسمایی را شامل می‌گردند. با این وجود،

جدول ۱۷-۲ • تنظیم متابولیسم تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها

پروتئین	اثر	عامل تنظیمی
لیپاز حساس به هورمون و پری‌لیپین	به حرکت درآوردن تری‌اسیل‌گلیسرول	گنوکاگون، اپی‌نفرین، ACTH
	فعال‌سازی از طریق فسفریلاسیون به وسیله PKA	—
	مهار توسط دفسفریلاسیون	—
	فریش مستر آنزیم	—
	مستر تری‌اسیل‌گلیسرول	هورمون‌های استروئیدی

1 Adipose triglyceride lipase

2 Free fatty acids

بر میانه‌های چرب بوسازی سریعی دارند و به همین دلیل کسر قابل توجیهی از جریان لیپیدی موجود در گردش خون را شامل می‌شوند.

- هیدرولیز تری‌اسیل‌گلیسرول‌های موجود در بافت چربی و لیپوپروتئین‌های پلاسما، گلیسرول آزاد بر تولید می‌گردد. این گلیسرول به مصرف کند می‌رسد که حاوی مقادیر زیادی گلیسرول کیناز می‌باشد که خود برای تولید گلیسرول ۳- فسفات از گلیسرول و ATP لازم است (شکل ۳۹-۱۵). گلیسرول در بافت‌های دیگر به دلیل وجود مقادیر پایین این آنزیم، به ندرت به گلیسرول ۳- فسفات تبدیل می‌شود. گلیسرول ۳- فسفات دهیدروژناز کبدی تبدیل گلیسرول ۳- فسفات به دی‌هیدروکسی استن فسفات را کاتالیز می‌کند که در حالت تعدیه شده وارد مسیر گلیکولیتیک می‌شود. در حالت ناشناخته، این ترکیب از طریق گلوکونوزنز به گلوکز تبدیل می‌گردد. طی این فرایند ضلالتی که بیشتر انرژی بدن از ذخایر چربی تأمین می‌شود، گلیسرول حاصل از هیدرولیز تری‌اسیل‌گلیسرول در بافت چربی، سوختی مهمی برای گلوکونوزنز در کبد می‌باشد.

۴-۱۷ • سنتز اسیدهای چرب: لیپوژنز

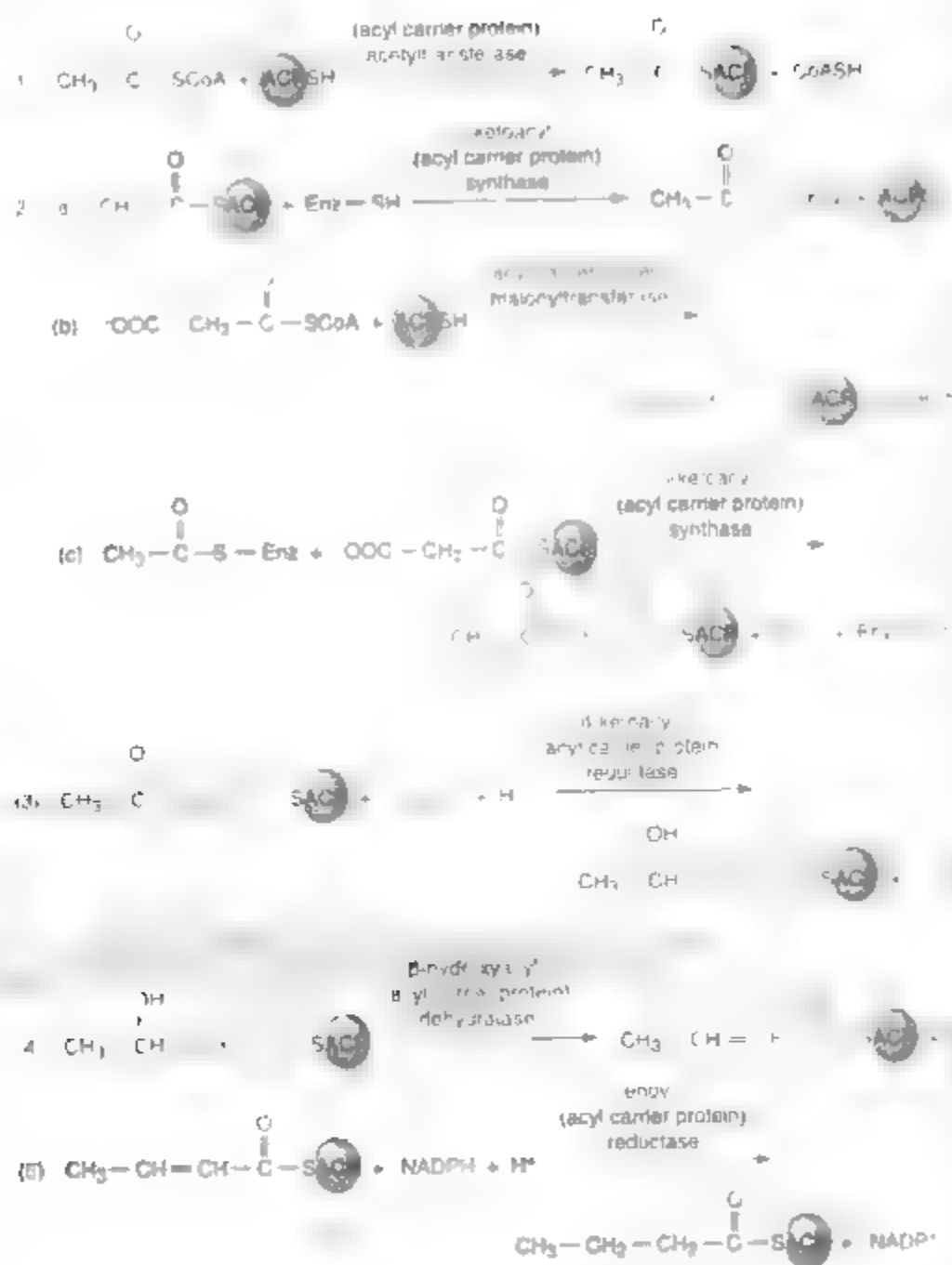
گلوکز پیش‌ساز اصلی برای سنتز اسیدهای چرب است. کربوهیدرات وارد عده‌ای که برای تولید انرژی و ستر گلیکوزن مورد نیاز است، در حالت تعدیه شده در کبد پستانداران به اسیدهای چرب تبدیل می‌شود. گلوکز از طریق ستر گلیکولیتیک به NADPH^+ تبدیل می‌شود که در بافت‌های چربی به اسیدهای چرب تبدیل می‌شود. در فرایند می‌سازد سوسنترهای دیگر، نظیر اسیدهای آمینه، نیز می‌توانند در این فرایند همکاری کنند.

مسیر بوسنتر اسیدهای چرب

ستر اسیدهای چرب در داخل سینوزول با استفاده از استیل کوآ تولیدی از گلوکز یا سایر پیش‌سازها (یعنی، اسکلت کربنی اسیدهای آمینه) سنتز می‌شود. ابتدا اسید پالمیتیک سنتز می‌شود که یک اسید اشباع شده ۱۶ کربنه می‌باشد؛ سپس با تغییر آن اسیدهای چرب دیگر ساخته می‌شوند. اسیدهای چرب با افزودن متوالی واحدهای دو-کربنه از استیل کوآ به سبای کربوکسیل فعال شده یک به‌یک در حال رشد توسط اسید چرب سنتاز سنتز می‌شوند. در باکتری‌ها، اسید چرب سنتاز مجموعه‌ای از چندین پروتئین است، در حالی که در سلول‌های پستانداران یک پروتئین چندکاره می‌باشد.

تولید مالونیل کوآ مرحله تمهیدکننده ستر اسیدهای چرب است

ستر اسیدهای چرب از استیل کوآ نیاز به ترکیبات واسطه فعال شده مالونیل کوآ دارد که با کربوکسیلاسیون استیل کوآ توسط استیل کوآ کربوکسیلاز سنتز می‌شوند (شکل ۷-۱۷). این واکنش نیاز به ATP و بیکربنات به عنوان منبع CO_2 دارد. در اولین مرحله، با استفاده



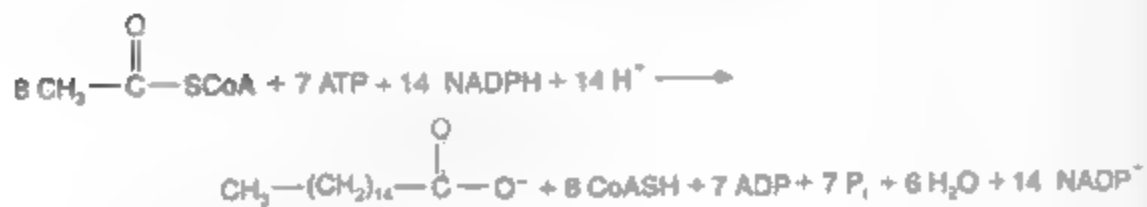
شکل ۱۷-۸ سمیرا سنتز اسیدهای چرب.

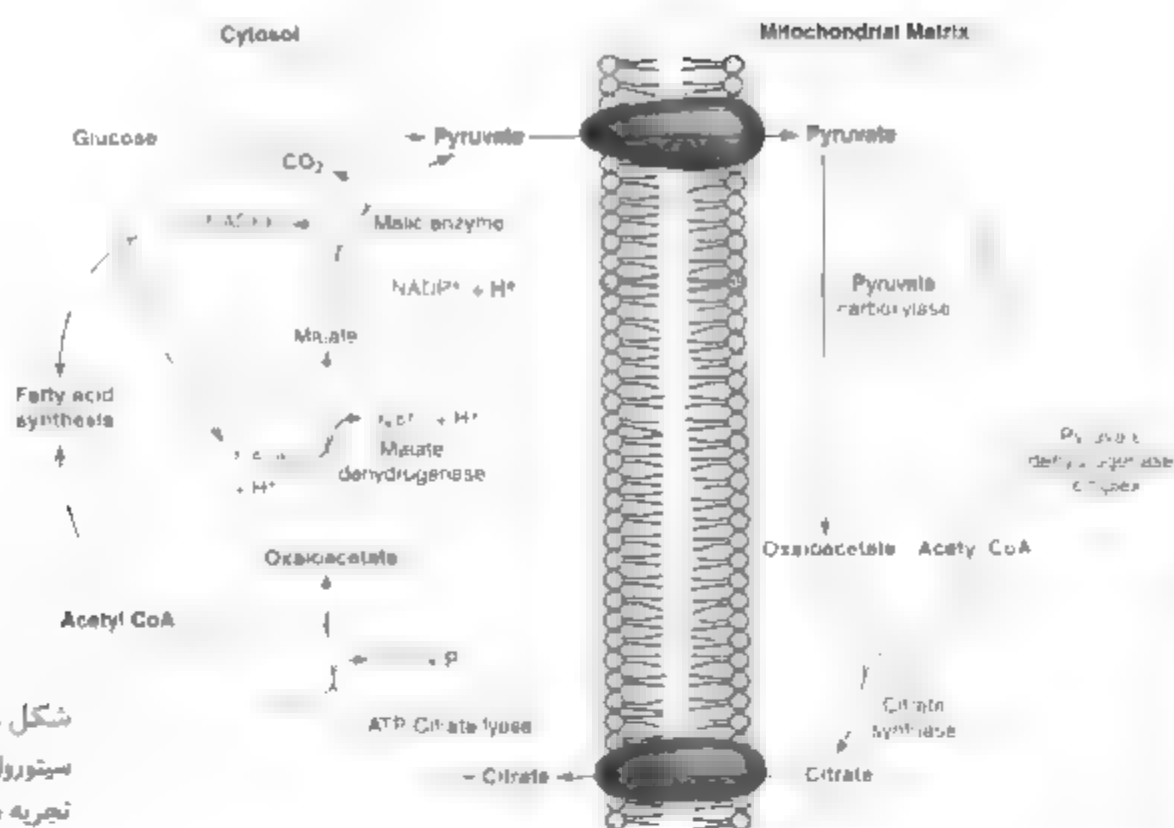
به یک گروه سولفیدریل میتینین β -کتوآسیل-ACP انتقال داده می‌شود (واکنش ۲a). سپس گروه ACP-SH یک واحد مالونیل را از مالونیل کوآ دریافت می‌کند (واکنش ۲b). نکته در مرحله ترکیب، زنجیر آسیل در حال رشد به کربن ۲ گروه مالونیل متصل شده و CO_2 آزاد می‌شود (واکنش ۲c). این همان CO_2 ی است که قبلاً توسط استیل کوآ تیروکسیلاز اضافه شده بود، لذا اتم‌های پالمیتات تماماً از استیل کوآ مشتق می‌شوند. محصول β -کتوآسیل-ACP می‌باشد که با استفاده از NADPH به عنوان دهنده الکترون به β -هیدروکسی آسیل-ACP احیاء می‌گردد (واکنش ۳). β -هیدروکسی آسیل-ACP به یک انویل-ACP دهیدراته (واکنش ۴) و با استفاده از منکول دوم NADPH به عنوان حبه‌کننده به آسیل کوآ اشباع احیاء می‌شود (واکنش ۵). این زنجیر در حال رشد، شش جریحه دیگر از این واکنش‌ها را طی کرده تا تولید پالمیتیل-ACP شود که در ادامه تحت



شکل ۱۰-۱۷ مکانیسم فرضی تولید سازی اسید چرب توسط اسید چرب سنتاز پستانداران.

۴. نیوکلیومتری واکنش تبدیل استیل کوآ به پالینات به صورت زیر می باشد.





شکل ۱۷-۱۱ انتقال استیل کوآ از میتوکندری به داخل سیتوزول برای پیوستن اسیدهای چرب از طریق مسیر تجزیه سبترات.

در سبترات سبترات به یکدیگر در سبتر سبتر و عیون فعال‌کننده نوسریک سبیل-کوآ کربوکسیلاز دارد که خود آنزیم محدودکننده سرعت لیپوزیس است. اگر لواسنات حاصل از تجزیه سبترات به راحتی به داخل میتوکندری نرسد، برای آن منظور، ابتدا اگر لواسنات توسط ایروفرم سبترولی NAD مالات دهیدروژناز به مالات جزء می‌شود. سپس مالات متحمل کربوکسیلاسیون اکسیداتیو به پیرووات می‌شود که توسط آنزیم NADP مالات دهیدروژناز (آنزیم مالیک نیز نامیده می‌شود) کاتالیز می‌گردد. برای ادامه این فرآیند، پیرووات به مالیک تبدیل می‌شود. مالیک به سبترات از میتوکندری (کاتاپلروزیس) می‌بایست همراه با حامل‌گزینی (آناپلروزیس) باشد تا جریان چرخه اسید تری کربوکسیلیک حفظ شود. این عمل با تبدیل پیرووات به اگر لواسنات توسط پیرووات کربوکسیلاز (ص ۸۲۳) صورت می‌پذیرد که آنزیم آناپلروزیس اصلی موجود در میتوکندری است. تبدیل اگر لواسنات به پیرووات طی مسیر تجزیه سبترات، یک حفت الکترون از NADH را فعال داده تا تولید NADPH شود که در سبتر اسیدهای چرب به مصرف می‌رسد. منبع NADH برای این فرایند، گیسرالدهید ۳- فسفات دهیدروژناز موجود مسیر گلیکولیتیک است. لذا متابولیسم گلوکز هم اتم‌های کربن و هم اکی‌والان‌های احیاءکننده مورد نیاز را فراهم می‌کند.

تولید اکی‌والان‌های احیاءکننده مورد مصرف در سنتز اسیدهای چرب را می‌توان به این صورت خلاصه کرد، برای هر استیل کوآ انتقالی از میتوکندری به داخل سبتر تجزیه سبترات یک حفت الکترون را از NADH به NADPH انتقال می‌دهد. انتقال هشت

میکول استیل کوا که در ستر یک میکول پالمیثات به مصرف می‌رسند، هشت میکول NADPH،^{۱۴} در آن خواهد گشت. در هر مول می‌باشد، شش NADPH دیگر توسط مسیر پنتوز فسفات تأمین می‌شود که آن هم در داخل میتوئول وجود دارد. استوئیکوتری واقعی این فرایند، پیچیده‌تر می‌باشد زیرا انتقال سترات و سایر اسیدهای دی- و تری‌کربوکسیلیک از عرصه عشاء داخلی میتوئندری به عرصه خارج میتوئندری و ستر یک، از طریق یک سیستم انتقالی قرار دارد.

تعییر اسیدهای چرب

به استثناء اسیدهای چرب غیر اشباع در ری چند پیوند دوگانه، امان قادر به ستر امیدهای

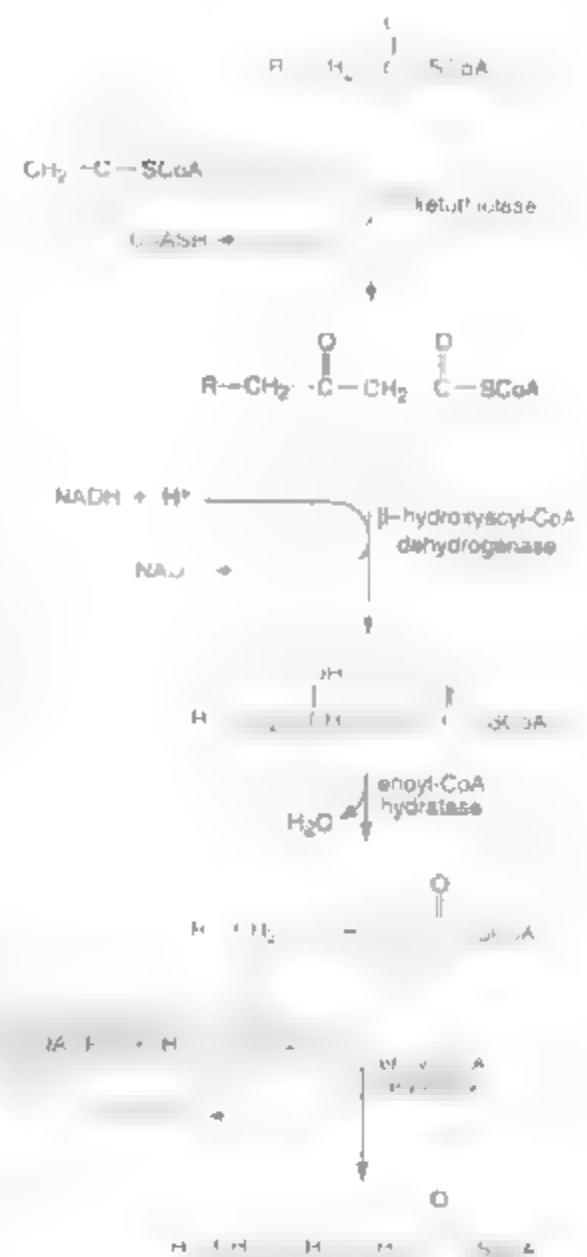
واکنش‌های طولی سازی

طریقه‌های اصلاحی و جراحی در درمان سندرم نادرسون-هاسلبرگ، با استفاده از روش‌های مختلف می‌تواند انجام گیرد. در این روش‌ها، تفاوت‌های زیادی در نتایج درمانی و طول عمر بیماران دیده می‌شود. در این مقاله، به بررسی روش‌های مختلف جراحی و اصلاحی و نتایج آن‌ها در درمان سندرم نادرسون-هاسلبرگ پرداخته می‌شود.

فرایش طول اسید چرب در داخل میتوکندری با استفاده از سیتیل کوآ و NADH یا NADPH به عنوان دهنده الکترون انجام می شود (شکل ۱۲-۱۷). این سیستم آنزیمی با معکوس سازی مسیر β -کسیداسیون اسیدهای چرب (ص ۹۳۴) انجام می شود، با این تفاوت که ابویل-کوآ ردوکتاز وابسته به NADPH (آخرین مرحله طولیل سازی) جایگزین نیل-کوآ دهیدروژناز وابسته به FAD (اولین مرحله در β -اکسیداسیون) می شود. این فرایند فعالیت کمی بر روی سوسترهای نیل کوآ ۱۶ کربنه یا بلندتر دارد و اساساً در جهت فرایش طول ملکول های کوتاه تر عمل می کند.

تولید اسیدهای متوانوئیک توسط استناریل - کوآ دسچوراز

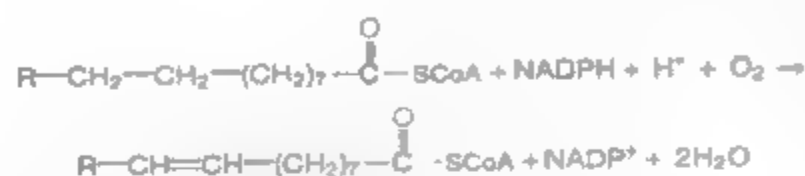
در مهره داران، غیر اشباع سازی اسید چرب در داخل شبکه آندوپلاسمی انجام می شود و



مسیر افراس طول مسدود حرب در داخل

هيوگسڊري

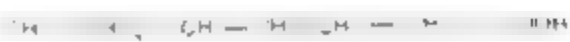
واکنش‌ها و آنزیم‌های ایجادکننده پیوندهای دوگانه سپس تفاوت قابل توجهی با آسیل-کوآ دهیدروژناز B اکسیداسیون میتوکندریایی دارند. غیرشباع‌سازی توسط متواکسیژنازها کاتالیز می‌گردد که از آسیل کوآ چرب، NADPH و O₂ به عنوان سوسترا بهره می‌برند (ص ۹۳۹). این سیستم شامل آنزیم دسچوراز، سیتوکروم b₅ و NADPH-سیتوکروم b₅ ردوکتاز می‌باشد. واکنش کلی به صورت زیر است:



مرحله ابتدایی تولید اسیدهای چرب غیرشباع دارای چند پیوند دوگانه، تولید پیوند دوگانه Δ^۶ توسط استاریل-کوآ دسچوراز در اسید پالمیتیک یا اسید استئاریک در جهت تولید به ترتیب اسید با ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۲۰ کربن می‌باشد. سنتز اسیدهای چرب غیرشباع دارای چند پیوند دوگانه برای تنظیم سیالیت تری آسیل گلیسرول‌ها و فسفولیپیدهای عشاایی لازم است. این ترکیبات همچنین برای سنتز استرهای کلسترول، کبد و ترشحات مومی پوست که رچبها از اسیدهای چرب ناره‌سنتز به‌جای انواع غذایی استفاده می‌کنند، لازم می‌باشد. این اسیدها به‌عنوان اسیدهای چرب غیرشباع در غذای حیوانات یافت می‌شوند. در انسان، اسیدهای چرب غیرشباع در غذای حیوانات یافت می‌شوند. در انسان، اسیدهای چرب غیرشباع در غذای حیوانات یافت می‌شوند. در انسان، اسیدهای چرب غیرشباع در غذای حیوانات یافت می‌شوند.

تولید و تغییر اسیدهای چرب غیرشباع دارای چند پیوند دوگانه

اسیدهای چرب غیرشباع دارای چند پیوند دوگانه، به‌خصوص اسید آراشیدونیک (۲۰:۴)، در بسیاری از منکول‌های پیدم‌سان مهمی هستند؛ پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها، و لکوترین‌ها (ص ۹۹۴). اسیدهای چرب غیرشباع دارای چند پیوند دوگانه همچنین برای سنتز لیپیدهای مرکب، به‌خصوص در سیستم عصبی، مورد نیاز می‌باشند. این اسیدهای چرب همچنین متحمل واکنش‌های اکسیداسیون غیرآنزیمی می‌شوند که نتیجه آن تولید ترکیباتی است که به اجزاء سمولی آسیب رسانده و ممکن است اثرات پاتولوژیک داشته باشد. پیوندهای دوگانه می‌توانند تنها به نیمه نزدیک منکول‌های آسیل کوآ



اسید چرب غیرشباع



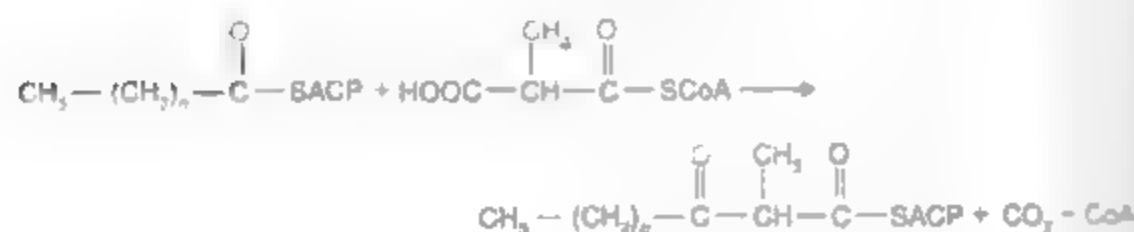
فرمول پایه برای سری اسید پمیتیک

سری‌های اسید لیپوئیک و سولسک

اسیدهای چرب زنجیر بلند هیدروکسیبه بر روی کربن ۲ می‌کند که بری تولید برخی لیپیدهای متنوع مورد نیاز هستند. آنزیم موجود در معر که این واکنش را کاتالیز می‌کند، منواکسیژناری است که نیاز به O_2 و NADH یا NADPH دارد و ترجیحاً از اسیدهای چرب ۲۲ و ۲۴ کربنه استفاده می‌کند. این فرید به‌صورت مردیکی با ستر اسیدگویییدهای همایگ می‌شود که اسیدهای چرب هیدروکسیبه ز درید (ص ۹۸۲).

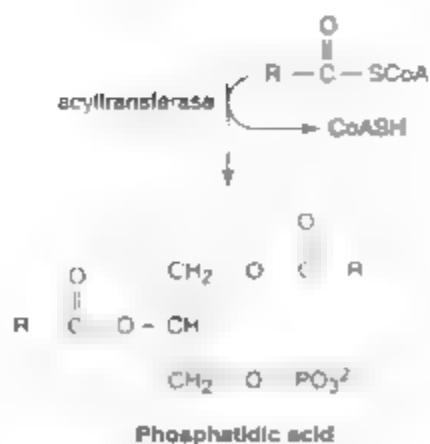
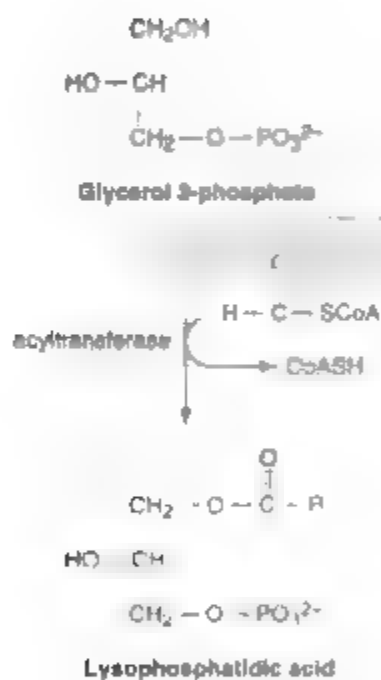
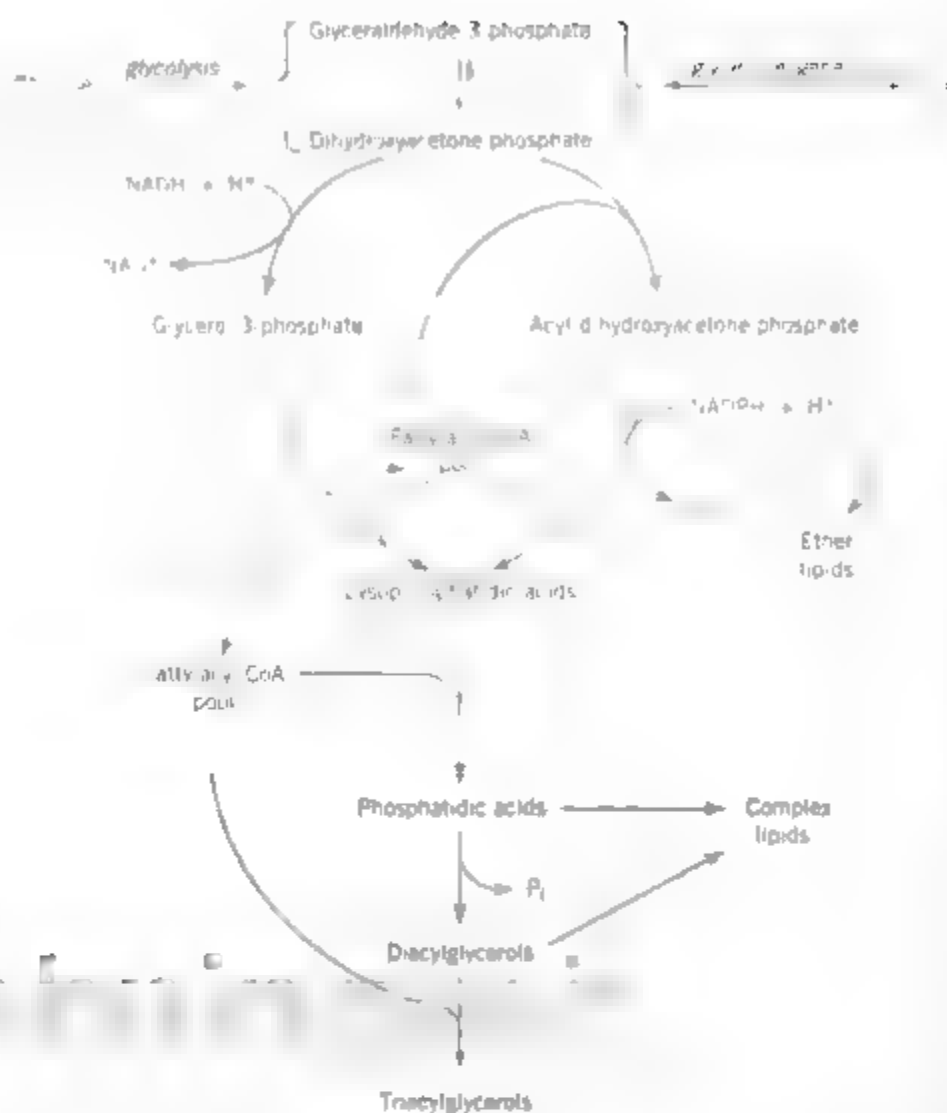
اسید چرب بسیار می‌نواهد تولید اسیدهای چربی غیر از بالمینات کند. اسیدهای چرب اصلی که در اسید بزی ذخیره انرژی ستر می‌شوند، شامل بالمینات و محصولات تغییر یافته آن می‌باشد. هر چند، مقدیر کمتر اسیدهای چرب مختلف برای اهداف دیگر ستر می‌گردند. در مثال از این مورد شامل تولید اسیدهای چرب کوتاه‌تر از بالمینات در غدد پستانی و ستر اسیدهای چرب زنجیر-شاحه در در برخی عدد ترشحي است. سر حاوی اسیدهای چربی با زنجیرهایی است که کوتاه‌تر از بالمینات می‌باشد. مقدیر کمی از اسیدهای چرب تولیدی توسط عدد پستانی بر اساس گونه و وضعیت فیزیولوژیکی حیوان متفاوت است. در مشخصه‌نگاران، ستر اسیدهای چرب که به‌صورت طبیعی تولید بالمینات می‌کند، تغییر یافته و اسیدهای چرب با چهار کربن تولید می‌کند. این عمل توسط سترهای محدود می‌شود. در ستر اسیدهای چرب با چهار کربن، ستر اسیدهای چرب با چهار کربن تولید می‌کند.

حداد مستأکمی اسید چرب زنجیر-شاحه در در مهره‌داران وجود دارد. تاکنون متابولیسم این ترکیبات به‌میرد ریادی در باکتری‌هایی نظیر مایکوباکتری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. به‌سوء و میران بیشتر وجود درید اسیدهای چرب زنجیر-شاحه در ساده در بافت‌های مهره‌داران برای اهداف اختصاصی، به‌تولید موم در عدد سپاسه و عدد مقاری پرندگان، و به‌احتمال‌های موجود در سیستم‌های تعیین محل آکو حوک‌های دریایی، ستر می‌شوند. کتر اسیدهای چرب زنجیر-شاحه‌دار موجود در مهره‌داران مشتقات مثله اسیدهای چرب زنجیر مستقیم اشاع می‌باشد که توسط اسید چرب ستر ستر می‌شوند. وقتی مثیل موبیل گوا به‌عود ستر به‌حای مالوبیل گوا مورد استفاده قرار گیرد، طی واکنش زیر یک زنجیر حاسی مثیلی در داخل اسید چرب قرار داده می‌شود.



میران مراحل منظم حیاء انجام می‌شوند. سرعت انجام این واکنش‌ها در بسیاری از بافت‌ها حسب بزرگی کمتر از سرعت مصرف مالوبیل گوا در ستر اسید چرب است. نت اسیدهای

شکل ۱۶-۱۷ مسیرهای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول، چربی
عسایی به کار می‌روند



سنتز اسید فسفاتیدیک از گلیسرول ۳ فسفات و اسل کوآهای چرب

مع حاصل می‌شود. در اکثر بافت‌ها، این ترکیب حاصل احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات
در حالت تعادل است. دی‌هیدروکسی فسفات رگنوک در مسیر گلیسرول
می‌شود. در بافت چربی، فسفات ۳-گلیسرول فسفات ۳-گلیسرول فسفات
می‌شود. در بافت چربی، فسفات ۳-گلیسرول فسفات ۳-گلیسرول فسفات
در می‌یابد. توسط گلیسرول کپار فسفات ۳-گلیسرول فسفات

حیدهای چرب برای دامه متابولیسم با تبدیل به استرهای کوآ خود در واکنش زیر فعال می‌شوند:



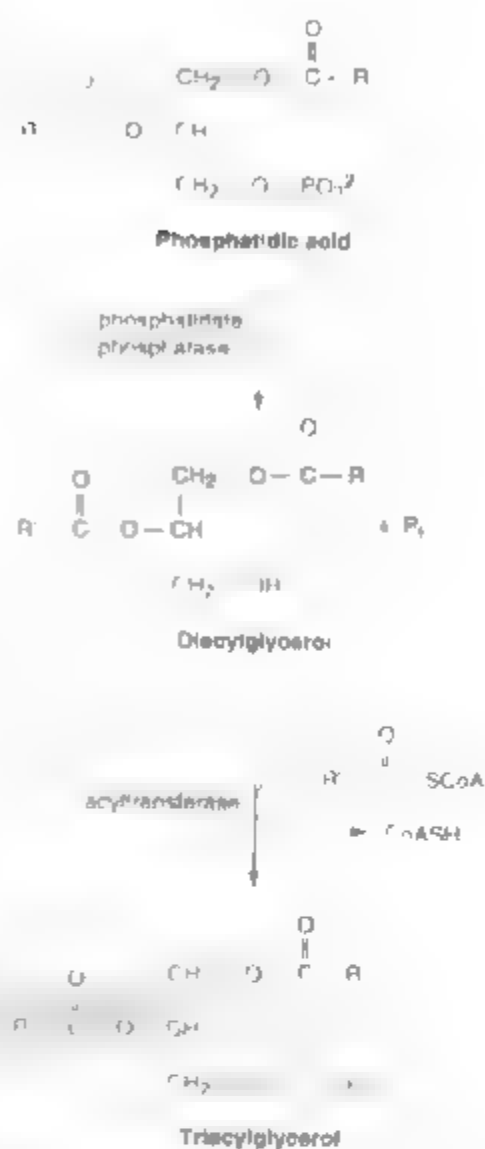
این دو مرحله‌ای، یک فسفات سرب چرب AMP به صورت یک فسفات
فسفات می‌شود و واکنش می‌دهد. محصول مرحله اول به دو Pi و فسفات می‌شود
سربین فسفات فسفات فسفات فسفات فسفات فسفات فسفات فسفات
گلیسرول ۳-فسفات با تولید اسید لیزوفسفاتیدیک و سپس اسید فسفاتیدیک انجام
می‌شود. فسفات ۳-گلیسرول فسفات ۳-گلیسرول فسفات ۳-گلیسرول فسفات

برای این منظور گروه مسافت توسط مسافت ها و زمان در هیدرولیک شده تا تولید دی اسل - گلیسرول شود که در ادامه به بری سبل گلیسرول، اسبه می گردد (شکل ۱۸، ۱۷) اسل - مسافت یک یک یک واسط گلیدری در ستر سایر گلیسرول و ستر پیده می باشد (ص ۹۵۳)

در ستر دیگر، دی هیدروکسی استر اسله، به اسل لیر و مسافت لیر احیاء و سپس برای در دوه اسله می خود تا تولید اسل مسافت یک گردد (شکل ۱۶- ۱۷ ر سبلد) با وجود اسکه این ستر اصلی ستر نری سبل گلیسرول نیست، بری ستر لیسه های عنایی داری ریحیه های الکتریکی با اتصال اثری مهم می باشد

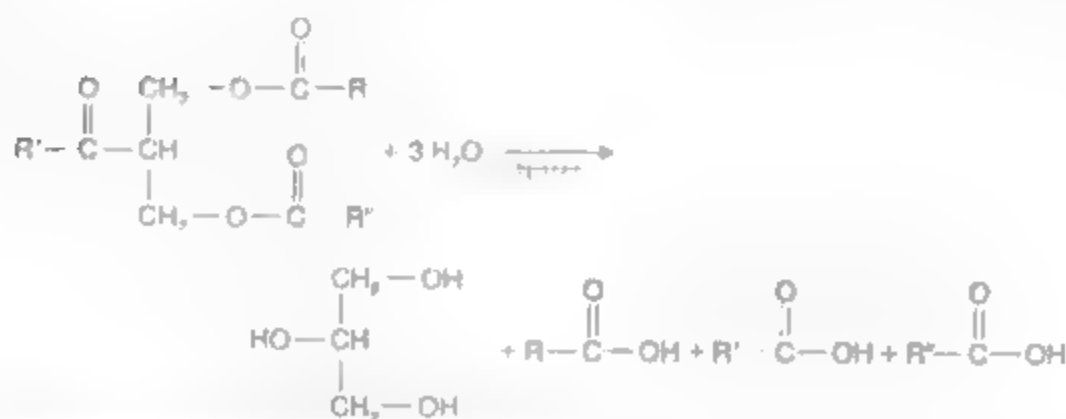
مستر نری اسل گلسرول در سبیل‌های این تپال روده ناریک ضی یک مسیر متفاوت ایجاد می‌شود این سبیل‌ها، ۲ سبیل گلسرول‌ها و اسیدهای جرب و ر روده برداشت می‌کند که محصولات اصلی حاصل از همه نری اسل گلسرول‌ها توسط لیپار بانکوا هستند. یک نری به موجود در سبیل‌های محافظ این سبیل گلسرول‌ها را با استفاده از منکول‌های اسل گلسرول به عنوان سوستر، اسله می‌کند سپس دی سبیل گلسرول‌های حاصل می‌تواند به نری اسل گلسرول‌ها سله شوند که بعد از داخل شش‌میکرون‌ها سله‌سلی می‌گذرد.

بالمزنی اصل گیسرول های سدایی نشان می دهد که هر کدام از موقع های گیسرول

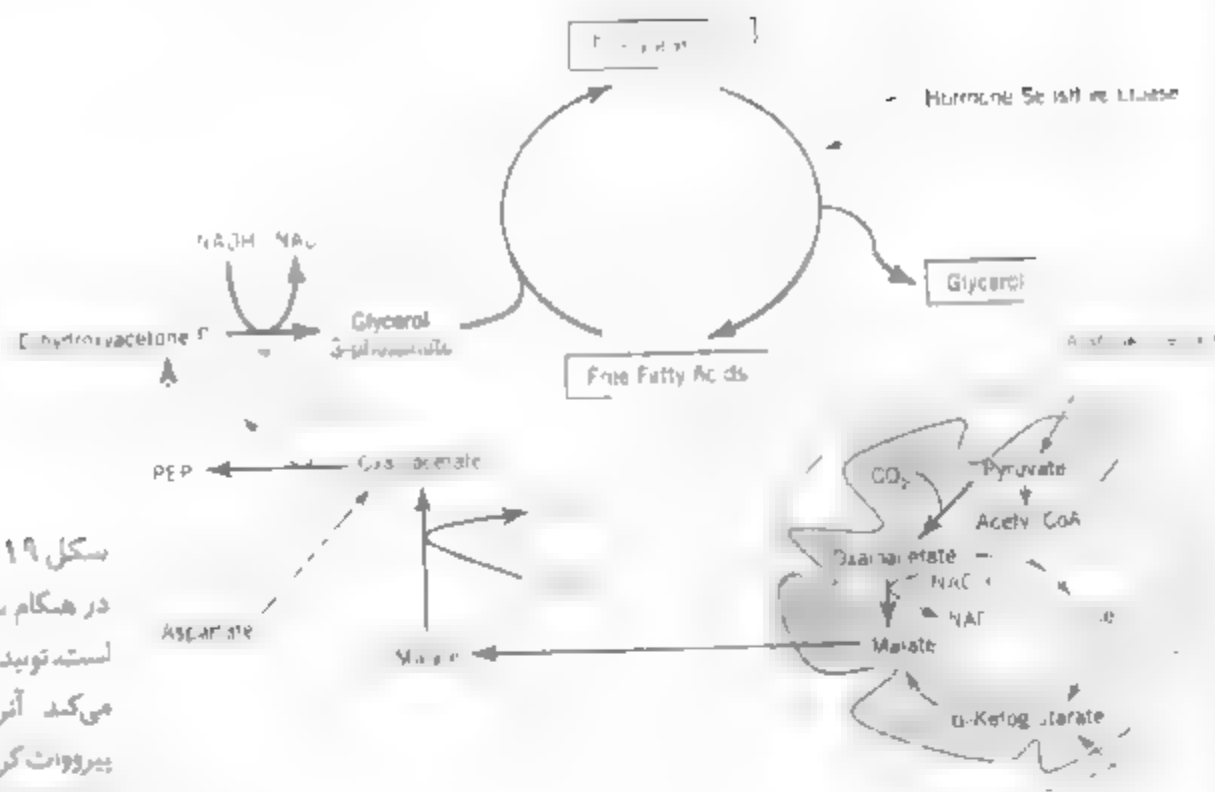


سنگل ۱۸ ۱۷ سنتر تری آسپیل گلسرول او اسید
سفاتیدنگ

به حرکت درآمدن تری، اسپیل گلسرول ها کنار به هیدرولیک دارد
اولین مرحله در به حرکت درآمدن اسپلدهای جهت برای تولید انرژی، هیدرولیک تری اسپیل -
گلسرول ها می باشد چندان لیپاز این واکنش را کاتالیز می کند و بوسیله هیدرولیک سه رنجیر
اسپیل به واسطه وزگی لیپدهای درگیر تعیین می شود



† Further limited study also shows



شکل ۱۷-۱۹ مسیر گلیسرول ۳-فوسفات در کبد و بافت چربی در هنگام ناشتایی این مسیر که شکل کوتاه‌شده گلوکونوزیر است، تولید گلیسرول ۳-فوسفات برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول می‌کند. آنزیم‌های کلیدی گلیسرول ۳-فوسفات عبارتند از (۱) پیرووات کربوکسیلاز، (۲) اشکال میتوکندریایی و سیتوزولی NAD⁺ و NAD⁺ دهیدروژناز، (۳) فسفوات پیرووات کربوکسیلاز و (۴) گلیسرول ۳-فوسفات دهیدروژناز.

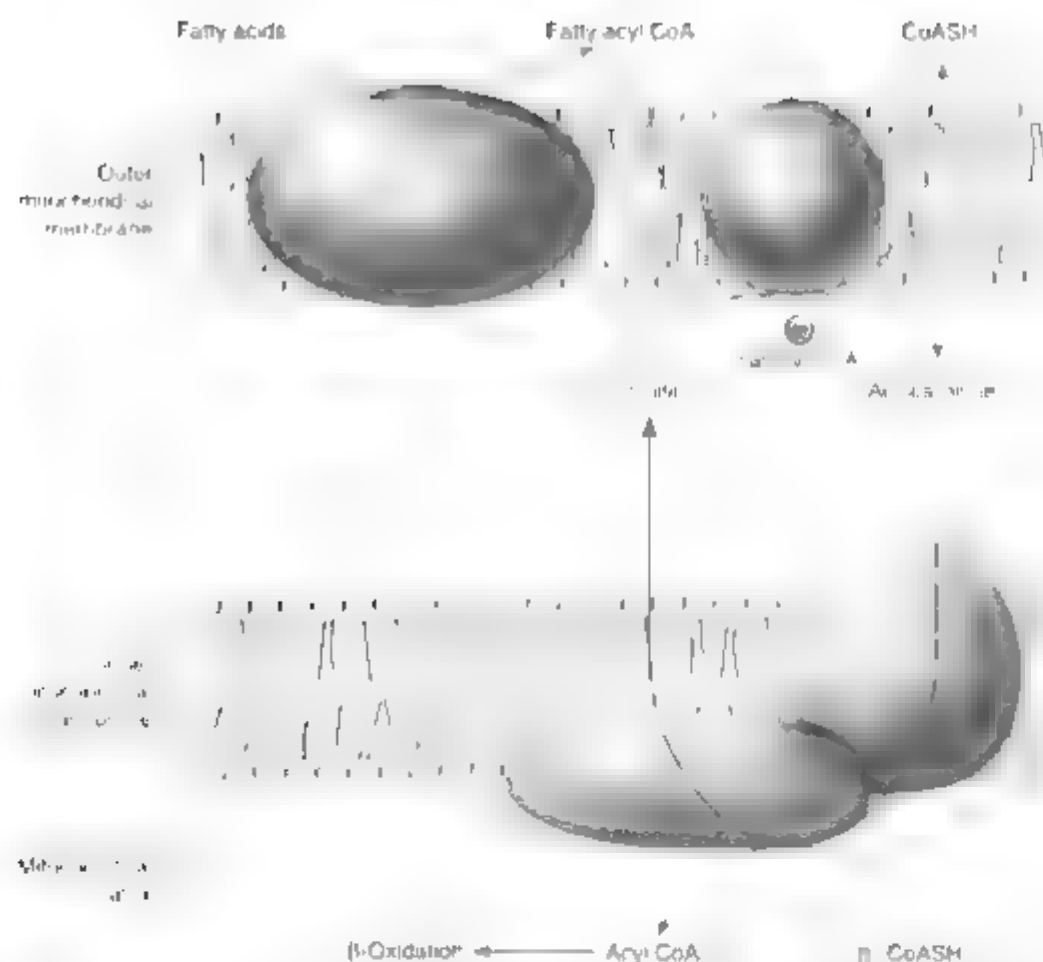
در سد سنتز اسیدهای چرب، بیشتر قسمت‌های مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب مشابه، اما در جهت معکوس می‌باشد. در کبد و بافت چربی، اسیدهای چرب به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول ذخیره می‌شوند. در کبد و بافت چربی، اسیدهای چرب به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول ذخیره می‌شوند. در کبد و بافت چربی، اسیدهای چرب به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول ذخیره می‌شوند. در کبد و بافت چربی، اسیدهای چرب به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول ذخیره می‌شوند.

اسیدهای چرب با تبدیل به آسید کوآ چرب فعال می‌شوند

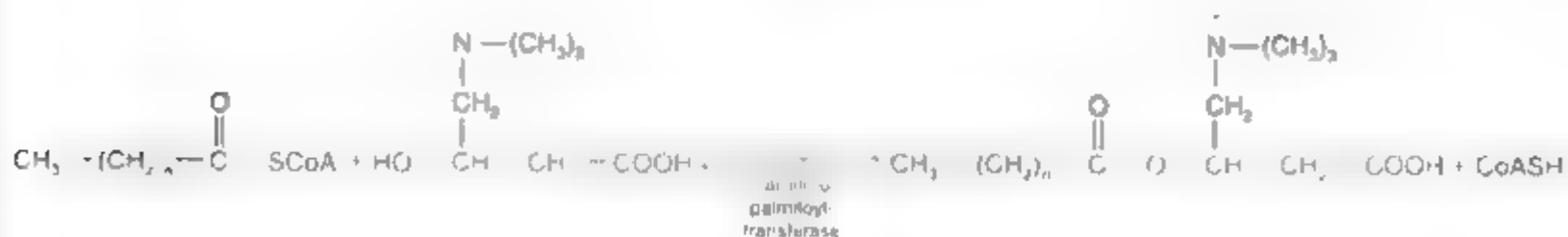
در حله در مصرف یک اسید چرب، فعال‌سازی به آسید کوآ چرب می‌باشد. این واکنش در بافت چربی موجود در شبکه اندوپلاسمی و غشاء خارجی میتوکندری کاتالیز می‌شود و همان واکنشی است که در سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. آسید کوآ به داخل سیتوزول آزاد می‌شوند.

کازنی‌تین گروه‌های آسید را در عرض داخلی میتوکندری حمل می‌کنند

کثر مکتول‌های آسید کوآ چرب زنجیر بلند در خارج میتوکندری‌ها تولید می‌شوند، ولی در بافت چربی میتوکندری اکسیده می‌گردند. غشاء میتوکندریایی نسبت به کوآ و مشتقات آن عبورپذیر است. اسیدهای چرب با استفاده از کازنی‌تین (۲-تری‌متیل‌آمینو-۳-هیدروکسی-۴-کازنی‌تین) به عنوان حامل، به داخل میتوکندری انتقال داده می‌شوند. این فرایند در شکل ۱۷-۲۰ نشان داده شده است.



شکل ۱۷-۲۲ انتقال آسیدهای چرب برای اکسیداسیون به صورت آسید آکسیل کارنی تین به داخل میتوکندری انتقال می یابند. سرعت اکسیداسیون آسیدهای چرب از طریق مهار کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز (CPT I) توسط ملویل کوآ تنظیم می شود.



گروه آسید توسط کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز I (CPT I) موجود در عشاء خارجی میتوکندری از کوآ به کارنی تین انتقال داده می شود. سپس آسید کارنی تین و کارنی تین آزاد توسط کارنی تین آسید کارنی تین ترانس لوکاز موجود در عشاء داخلی میتوکندری تبادل می شوند. در مرحله دوم، چرب توسط کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز II (CPT II) موجود در سمت داخلی میتوکندری به کوآ برگردانده می شود. این فرایندها اساساً در انتقال آسیدهای چرب از ۱۶ تا ۱۸ کربن در عشاء خارجی میتوکندری و در عشاء داخلی میتوکندری انجام می شود. این فرایندها اساساً در انتقال آسیدهای چرب از ۱۶ تا ۱۸ کربن در عشاء خارجی میتوکندری و در عشاء داخلی میتوکندری انجام می شود. این فرایندها اساساً در انتقال آسیدهای چرب از ۱۶ تا ۱۸ کربن در عشاء خارجی میتوکندری و در عشاء داخلی میتوکندری انجام می شود.



نقص‌های ژنتیکی در انتقال کارمی‌نس (OMIM ۲۱۲۱۴۰) یا کارمی‌نین پالمیتیل‌ترانسفراز (OMIM ۶۰۰۶۵۰)

جذب به عنوان منبع انرژی هستند، عموماً دچار ضعف عضلانی می شوند. اغلب هیوگلوبینوری به دلیل تحریر بافت عصبه، مشاهده می شود این عصبان معمولاً بعد از سرد شدن عروق تنی صورت می گیرد (CPT II) مورد اشاره قرار می گیرد. جهش هایی که سبب کاهش شدیدتر (۹۰٪) یا بیشتر فعالیت CPT I می شود، می تواند منجر به عوارض در هنگام ناشتایی شدید شده و شامل هیوگلوبین، هیپوکوتیک، هیپرآمونی، احتلال در عملکرد قلب و گاهی مرگ می باشند. حالت مرعی و مرگ و میر مشابهی در حالات وجود جهش در ژن مربوط به CPT کبدی وجود دارد. تا به امروز، تنها تعداد کمی بیمار مبتلا به کمبود CPT کبدی گزارش شده است که احتمالاً به دلیل کشنده بودن این بیماری می باشد. هیچ نقشی در ایزوform عضلانی CPT I گزارش نشده است. اولین بیمار مبتلا به کمبود کاردی تین - آمیل کارنی تین ترانس لوکاز در سال ۱۹۹۲ شرح داده شد. خصوصیات بالینی شامل اغماء هیوگلیسمیک، منو، هیپرآمونی، ضعف عضلانی و کاردیومیوپاتی می باشند. این حالت

این ماهجاری ها را می توان مارژیم غذایی حاوی میزان پایین اسیدهای
چرب بلند و با اجتناب از ناستایی، جهت به حداقل رساندن
شرایط نیاز باعث ها برای اکسیداسیون اسیدهای چرب جهت تولید
تری، درمان نمود. این رژیم غذایی همچنین می تواند حاوی تری-
اسیل گلیسرول های مارحیر-متوسط باشد. برای اسیدهای چرب
از طریق یک مک بیسم مستقل از کالری تبس وارد میتوکندری ها می شود.

جدید بیماری حاصل باهمجاری های ژنتیکی در انتقال اسیدهای چرب
تجیر - بعد از عرص عشاء میتوکندری می باشد این بیماری ها را کمبود
... می بین یا از نقص در ستر و انتقال اسید کربنی بین ها ریشه می گیرند.
تجیر ها می تواند در کارنی تین پالمیتیل ترانسفرازها (CPT) یا کارنی تین -
... ترانس لوکار میتوکندریایی رخ دهد.

هم اکنون دو دسته اولیه و ثانویه کمبود کاری تین مورد شناسایی قرار گرفته است. کمبود اولیه کاری تین حاصل نقصی در انتقال دهنده غشاء پلاسمایی یا نمایان بالایی کاری تین در بافت‌هایی نظیر عضله، شش، قلب و فیبرویلاست‌ها است. اولین واضح آن در کبد که یک انتقال دهنده متفاوت در فعالیت دارد می‌باشد. نتیجه مقادیر فوق‌العاده پایین کاری تین در بافت‌ها و در پلاسمای افراد مبتلا (به دلیل ناتوانی کبد در جذب کاری تین) می‌باشد. خلاصه بالینی کمبود کاری تین از گرامپ‌های عضلانی ملایم عودکننده تا ضعف شدید و مرگ متفاوت می‌باشند. میزان کاری تین بسیار پایین در عضله قلب و اسکلتی به‌طور جدی اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر- β محصور می‌کند. در ماه‌های بعدی، شش‌ها به سبب نقص در اکسیداسیون اسیدهای چرب، به‌طور جدی متضرر می‌شوند. کمبود ثانویه کاری تین اغلب همراه با نقص‌های آرنی در مسیر β - اکسیداسیون می‌باشد. این ناهنجاری‌ها اغلب منجر به تجمع اسید کاری تین شده که از طریق ادرار دفع می‌گردد (ارتباط بالینی ۱۷-۵). سبب، نتیجه تحلیل محزون کاری تین است. این آسیب کاری تین‌ها همچنین ممکن است برداشت کاری تین آزاد توسط بافت‌ها را مختل کند. جذب کمبود CPT مختلف وجود دارد. معمول‌ترین اینها حاصل نقص‌هایی در ژن CPT II هستند که منجر به کاهش نسبی فعالیت آنزیمی می‌شود. بیماران در هنگام فعالیت طولانی که عضلات متکی بر اسیدهای

محصول استیل کوآکربوکسیلات و یک ترکیب واسطه کلیدی در سنتز اسیدهای چرب است (ص ۹۱۶). مهارکننده CPI ۱ می باشد

نقص‌های ژنتیکی در آسیل‌کوآ دهیدروژناز

در صورتی که یک فرد دارای نقص ژنتیکی در یکی از آنزیم‌های آسیل‌کوآ دهیدروژناز (ACAD) باشد، می‌تواند دچار مشکلات متابولیک شود. این مشکلات معمولاً در سنین پایین ظاهر می‌شوند و می‌توانند منجر به تشنج، افت قند خون، اسهال و مشکلات تنفسی شوند. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم.

نقص ژنتیکی در آسیل‌کوآ دهیدروژناز (ACAD) می‌تواند منجر به مشکلات متابولیک شود. این مشکلات معمولاً در سنین پایین ظاهر می‌شوند و می‌توانند منجر به تشنج، افت قند خون، اسهال و مشکلات تنفسی شوند. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم.

نقص ژنتیکی در آسیل‌کوآ دهیدروژناز (ACAD) می‌تواند منجر به مشکلات متابولیک شود. این مشکلات معمولاً در سنین پایین ظاهر می‌شوند و می‌توانند منجر به تشنج، افت قند خون، اسهال و مشکلات تنفسی شوند. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم.

نقص ژنتیکی در آسیل‌کوآ دهیدروژناز (ACAD) می‌تواند منجر به مشکلات متابولیک شود. این مشکلات معمولاً در سنین پایین ظاهر می‌شوند و می‌توانند منجر به تشنج، افت قند خون، اسهال و مشکلات تنفسی شوند. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم.

www.Lehninger.ir

• تریکس میتوکندری هستند. نقص‌های مربوط به آسیل-کوآ دهیدروژناز در ارتباط بالینی ۱۷-۵ شرح داده شده‌اند.

زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری

در میتوکندری، زنجیره انتقال الکترون (ETC) یک مجموعه از پروتئین‌ها و کوفاکتورها است که برای تولید ATP از طریق اکسیداسیون سوکسینات و FADH₂ و NADH استفاده می‌کند. این فرآیند در غشای درونی میتوکندری رخ می‌دهد و منجر به تولید ATP می‌شود. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم. در این سند، ما به بررسی برخی از این نقص‌ها می‌پردازیم.

تولید ۸۰ ملکول ATP، و در مجموع ۱۰۸ ملکول ATP، می‌گردد. هرچند، دو اکی‌ژان (معادل) ATP برای فعال‌سازی پالمیتات به پالمیتیل کوا به مصرف می‌رسد (یک ملکول ATP به AMP و PPI تحریک می‌شود). سایرین، هر ملکول اسید پالمینیک با اکسید سیون کامل تولید ۱۰۶ ملکول ATP می‌کند. اهمیت سیدهای چرب در تأمین انرژی مورد نیاز متابولیسم اسید در صفحه ۱۱۳۱ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مقایسه سنتز اسیدهای چرب با اکسیداسیون آنها

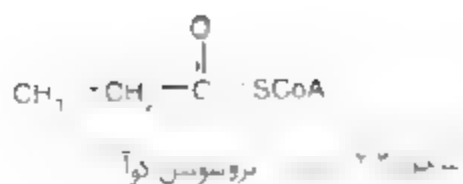
مسیرهای ستر و اکسیداسیون اسیدهای چرب مشابه هستند. هرچند، همانند بسیاری از مسیرهای کاتابولیک و آنابولیک حفظ‌شده، ستر و اکسیداسیون اسیدهای چرب عکس یکدیگر نیستند. تفاوت‌های مهم بین این دو مسیر در جدول ۴-۱۷ آورده شده‌اند. اینها شامل موقعیت‌های مولی متفاوت، کوفاکتورهای متفاوت (NADPH در ستر و FAD و NAD^+ در اکسیداسیون)، و استفاده از ATP برای مساعد نمودن تولید مالویل کوا جهت ستر اسیدهای چرب می‌باشند. این تفاوت‌ها این امکان را فراهم می‌سازد تا این مسیرها در جهت رو به جلو پیشرفت کنند، زیرا ΔG هر دو مسیر کمتر از صفر می‌باشد. این تفاوت‌ها همچنین امکان تنظیم مستقل و فراهم می‌سازد که خود مایع چرخه بهبود می‌شود.

مسیر β -اکسیداسیون اسیدهای چرب اشاع داری تعداد کربن زوج را به اسنیل کوا اکسیده می‌کند. هر چنگ اسدهای چرب دیگری در رژیم غذایی وجود دارند، نظیر انواع دارای پیوند دوگانه سیس، ربحرهای شاخه‌دار و تعداد دانه کربن فرد، که برای اکسیداسیون کامل نیازمند مراحل دیگری می‌باشند. این مراحل احاره می‌دهد تا این سیدهای چرب به عنوان سوخت مورد استفاده قرار گرفته و تجمع پیدا نکند. واکنش‌های دیگری برای α - و ω -اکسیداسیون

جدول ۴-۱۷ • مقایسه مسیرهای بیوستر و β -اکسیداسیون پالمیتات

پارامتر	بیوستر	β -اکسیداسیون
موقعیت تحت‌مولی	اساساً میتوکندری	اساساً میتوکندریایی
حامل آسپل حاوی فسفویاستنین	۱. حامل آسپل	کوتیریم A
قطعه کربنی کوچک اضافه یا برداشته شده	کربن‌های ۱ و ۲ مالویل کوا بعد از شروع بندی	اسنیل کوا
کوتیریم اکسیداسیون - احیاء	NADPH	FAD در هنگام دهیدروژناسیون ربحر اشاع NAD^+ در هنگام دهیدروژناسیون سد هیدروکسی
کوبه‌کوتیریم شیمی فصایی ترکیبات واسطه	β -H - هیدروکسی	β -L - هیدروکسی
معادل‌های انرژی تولیدی یا مصرفی در تبدیل متقابل پالمیتات و اسنیل کوا	$7 \text{ ATP} + 14 \text{ NADPH} = 49 \text{ ATP equiv}$	$7 \text{ FADH}_2 + 7 \text{ NADH} - 2 \text{ ATP} = 26 \text{ ATP equiv}$

اسیدهای چرب وجود دارد. α - اکسیداسیون در کربن ۲ رخ می‌دهد که برخلاف اکسیداسیون ۳ در β - اکسیداسیون است؛ این در حالی است که ω - اکسیداسیون در انتهای متیلی منکون اسید چرب رخ می‌دهد.



اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد همراه با تولید پروپونیل کوآ می‌باشد. اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد اتم کربن فرد در مسیر β - اکسیداسیون انجام می‌شود. محصولات حاصل از این مرحله مکست وسط به‌طور مثال شامل پروپونیل کوآ و متیونین نیز تولید می‌شود، با کربوکسیلاسیون به متیل مالونیل کوآ و نهایتاً به سوکسینیل کوآ تبدیل می‌گردد (ص ۱۰۴۴)

اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع نیاز به آنزیم‌های دیگری دارد

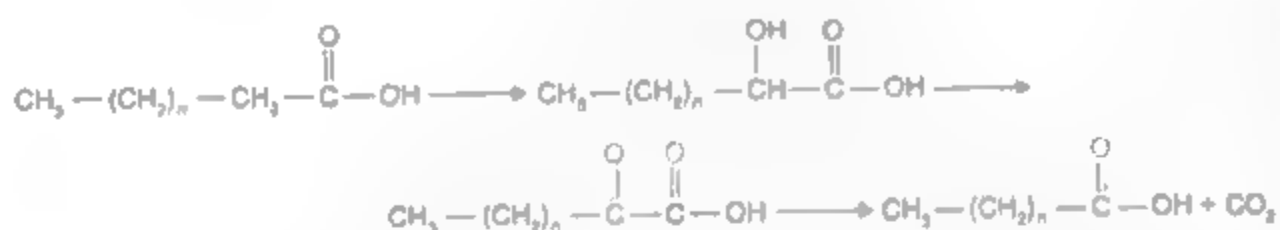
اسیدهای چرب غیراشباع از β - اکسیداسیون استفاده می‌کنند، ولی واکنش‌های اضافی برای عمل بر روی پیوندهای دوگانه سپس مورد نیاز می‌باشد. متابولیسم با چندین دور β - کسیدسیون آغاز می‌شود که همراه با تولید ترکیبات واسطه دارای پیوندهای دوگانه سپس به واسطه β - اکسیداسیون می‌تواند به واسطه β - اکسیداسیون تبدیل شود. به‌طور مثال، اسیدهای چرب با یک پیوند دوگانه سپس بین کربن‌های ۳ و ۴ به جای یک ترکیب واسطه با پیوند دوگانه در موقعیت بین کربن‌های ۲ و ۳ می‌شود که نیاز به انویل - کوآ هیدراتاز دارد. انویل - کوآ ایزومراز این سپس Δ^3 را به یک ترانس - Δ^2 - انویل کوآ تبدیل می‌کند که بعداً می‌تواند به طریق β - اکسیداسیون متابولیزه گردد.

مشکل دوم زمانی به وجود می‌آید که پیوند دوگانه سپس ترکیب واسطه آسیل کوآ بین ۴ و ۵ قرار داشته باشد. در این حالت، فعالیت آسیل - کوآ دهیدروژناز همراه با تولید یک ترانس - ۲، سپس - ۴ - انویل کوآ می‌باشد. این ترکیب تحت تأثیر ۴،۲ - دی انویل - کوآ هیدراتاز می‌گردد که واسطه Δ^3 - انویل کوآ را به واسطه Δ^2 - انویل کوآ تبدیل می‌کند. سپس انویل - کوآ ایزومراز تولید ترانس - ۲ - انویل کوآ می‌کند که سوبسترای برای β - اکسیداسیون است.

برخی اسیدهای چرب متحمل α - اکسیداسیون می‌شوند

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، مکایسم‌های متعددی برای هیدروکسیلاسیون اسیدهای چرب وجود دارد. برخی اسیدهای چرب - بلند برای سنتز اسفنگولیپیدها هیدروکسیه می‌شوند. به‌طور مثال، اسیدهای چرب ۱۰ - دیگر بر روی کربن α جهت شروع اکسیداسیون.

هیدروکسیله می‌گردند. این توالی واکنش‌ها به صورت زیر است:



برخی از این هیدروکسیلاسیون‌ها در شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری‌ها و با همکاری میکسوزیمازها (احاطه p450) انجام می‌شوند که نیاز به O_2 ، NADH یا NADPH دارند. α -هیدروکسیلاسیون اسیدهای چرب در پراکسی‌زوم‌ها نیز انجام می‌شود. این واکنش به‌خصوص برای اسیدهای چرب زنجیر شاخه‌دار مهم است (ارتباط بالایی ۶-۱۷). یک سد چرب زنجیر-شاخه‌دار، به‌صیر فیتانیل کوآ که از کتروفیل مواد غذایی مشتق می‌شود، محب اثر یک هیدروکسیلاز در واکنشی که بیارمند α -کتوگلوئارات، Fe^{2+} و آسکوربات است، تولید ۲-هیدروکسی فیتانیل کوآ و فرمیل کوآ می‌کند. ترکیب اخیر از طریق سبب به CO_2 اکسیده می‌شود. سپس ۲-هیدروکسی فیتانیل کوآ به اسید پریستایک متابولیزه می‌گردد که خود متحمل β -اکسیداسیون می‌شود.

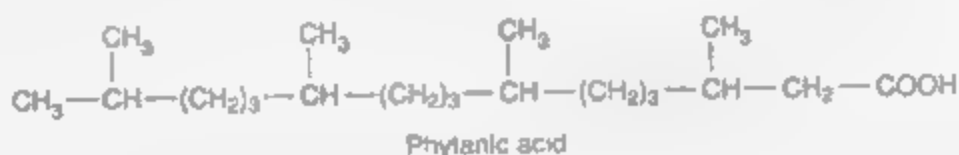
۱- اکسیداسیون منجر به تولید اسیدهای دی‌کربوکسیلیک می‌شود.

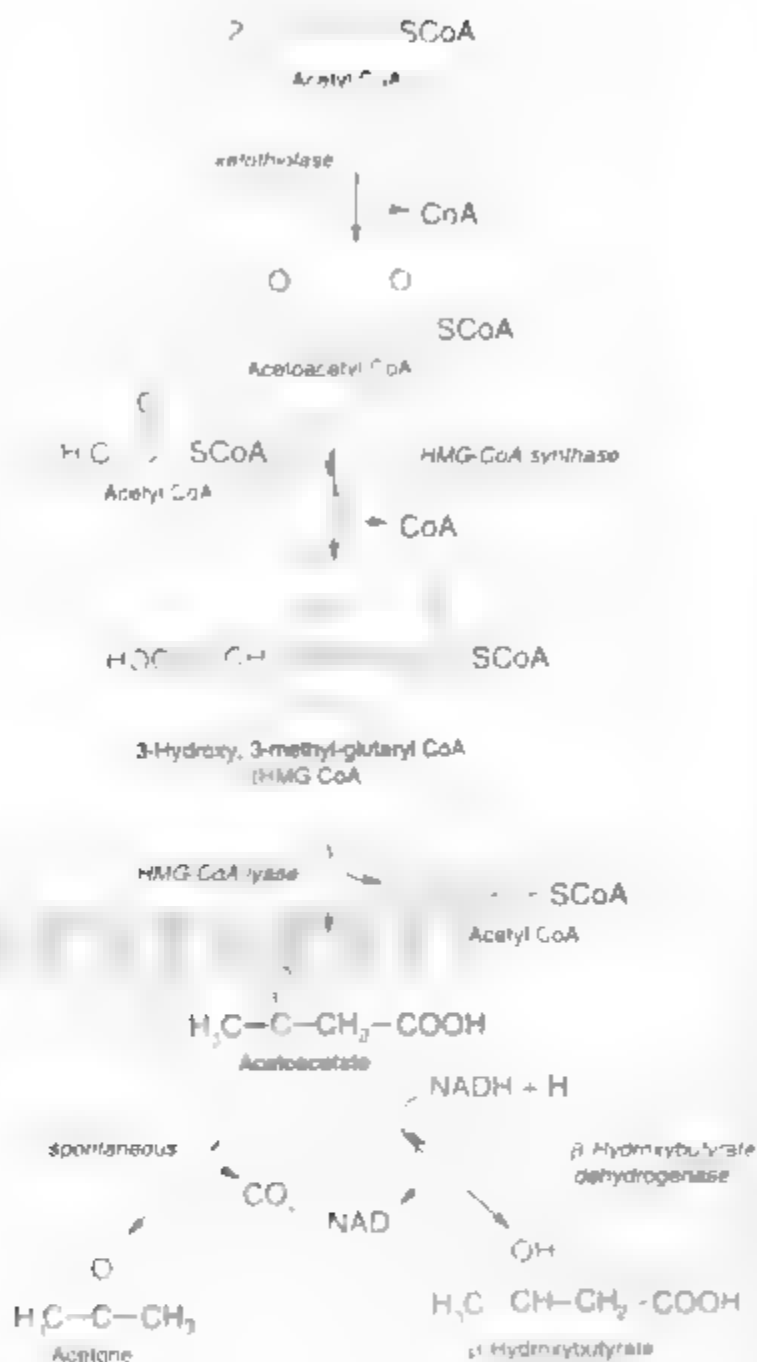
۲- اکسیداسیون مسیر جزئی دیگری برای اکسیداسیون اسیدهای چرب است که در شبکه اندوپلاسمی بسیاری از بافت‌ها انجام می‌شود. در این مسیر، هیدروکسیلاسیون بر روی

بیماری رفسوم (OMIM ۲۶۶۵۰۰)

حاصل می‌نویسد به‌طور کامل یا β -اکسیداسیون تجربه شده و تولید سه ملکول پروپیونیل کوآ، سه ملکول استیل کوآ و یک ملکول پیزوبونیریل کوآ کند. مبتلایان به بیماری ژنتیکی مادرزادی تحت عنوان بیماری رفسوم، کمبود آنزیم پراکسی‌زومی α -هیدروکسیله‌کننده وجود دارد که سبب تجمع مقادیر زیادی اسید فیتانیک در بافت‌ها و سرم می‌شود. نتیجه مشکلات عصبی جدی نظیر رتینیت پیگمنتوزا، نوروپاتی محیطی، آنالکسی معجهای و کری عصبی می‌باشد. محدودیت غذایی محصولات لبنی و گوشت حاصل از نشخوار-کنندگان منجر به کاهش اسید فیتانیک خون و بهبود علائم عصبی می‌شود.

۳- وجود اینکه α -اکسیداسیون اسیدهای چرب از نظر کل انرژی تولیدی چند نه مهم نیست، ولی در متابولیسم اسیدهای چرب شاخه‌دار موجود در رژیم غذایی حائز اهمیت می‌باشد. یکی از مثال‌های مهم این نوع اسیدهای چرب، اسید ۳-نیک است که محصول متابولیکی فیتول به‌عنوان یکی از اجزای کتروفیل می‌باشد. اسید فیتانیک یک جزء قابل توجه شیر و چربی‌های حیوانی است. به‌دلیل وجود گروه ۳-متیل، اسید فیتانیک نمی‌تواند به β -اکسیداسیون اکسیده شود. متابولیسم این ترکیب با α -هیدروکسیلاسیون و به‌تنبال آن دهیدروژناسیون و دکربوکسیلاسیون صورت می‌پذیرد. ملکول





شکل ۲۵-۱۷ اجسام کتونی از اسید کتو در میتوکندری سلول کبدی مشتق می‌شوند

استوئئات تولید β-D- هیدروکسی بوتیرات و استن می‌کند

مقداری از استوئئات در دحل میتوکندری توسط β- هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز به β- هیدروکسی بوتیرات احیاء می‌شود. توجه داشته باشید که محصول β- هیدروکسی بوتیرات - دهیدروژناز ترکیب β-D- هیدروکسی بوتیرات است، در حالی که در هنگام β- اکسید- سیون ترکیب β- هیدروکسی بوتیریل کوآ تولیدی از نوع ایزومر ما می‌باشد. میزان احیاء این وکشن بستگی به نسبت میتوکندریایی NAD⁺ / NADH دارد از آنجایی که β- هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز فعالیت بالایی در کبد دارد، غنیت سوپراکسید و محصولات آن نزدیک به تعادل حفظ می‌شود. لذا نسبت β- هیدروکسی بوتیرات به استوئئات در خون انعکاسی ر نسبت NAD⁺ / NADH در میتوکندری سلول‌های کبدی است. در هنگام ناشایی، به

دلیل تولید NADH توسط β اکسید سیون، این میزان نسبتاً بالا است و به همین دلیل تولید β - هیدروکسی بوتیرات مساعدت می‌گردد؛ در فرد دارای ناشتای شانه، نسبت β - هیدروکسی بوتیرات به استوئاتات تقریباً ۳ به ۱ است β - هیدروکسی بوتیرات از کبد و کبد راد شده تا سایر بافت‌ها را آنها استفاده کند β - هیدروکسی بوتیرات همچنین یکی - ولان‌های احیاء کننده حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب را به خارج بافت نوید کننده استعمال می‌دهد

مقداری از استوئاتات متحمل دکرئوکسیلاسیون خود به خودی به ستن می‌شود



تولید استن در شرایط طبیعی ناچیز است، ولی وقتی میزان استوئاتات بالا می‌باشد، حاشی که در کتواسیدوز دیابتی شدید رخ می‌دهد (ارتباط باسی ۷-۱۷)، میزان استن می‌تواند مقدار افزایش یابد که در هوای نفسی قابل جستجو باشد

HMG CoA همچنین یک ترکیب واسطه در ستر کلسترول است (ص ۹۶۸). هرچند، HMG CoA مورد استفاده در ستر اجسام کتونی و کلسترول، در مخازن متابولیکی مختلفی وجود دارد. HMG CoA مورد استفاده در کتوزیز در میتوکندری سلول کبدی (و کلیوی) بیان می‌شود. به علاوه، HMG-CoA لپاری که HMG CoA را به استوئاتات و استیل کو تجربه می‌کند، تنها در میتوکندری سلول کبدی (و کلیوی) بیان می‌شود برعکس، HMG CoA مربوط به ستر کلسترول در سیتورول بسیاری از بافت‌ها به مقدار کم توسط یک ایروزییم HMG CoA ردوکتاز سیتورولی ساخته می‌شود

مصرف اجسام کتونی توسط بافت‌های غیرکبدی نیاز به تشکیل استوئاتات کوآ دارد

استوئاتات و β - هیدروکسی بوتیرات که توسط کبد تولید می‌شوند، سوخت‌های فوق‌العاده‌ای برای بسیاری از بافت‌های غیرکبدی، شامل عضله قلب، عضله اسکلتی و معز، به‌خصوص وقتی گلوکز به مدت کوتاهی تأمین (ناشتایی طولانی) و یا به شکل باکارآمدی مصرف می‌شود (کمبود انسولین)، می‌باشد. تحت این شرایط، این بافت‌ها اسیدهای چرب آزادی را اکسید می‌کند که علت آنها با کاهش انسولین افزایش می‌یابد. در هنگام ناشتایی طولانی، اجسام کتونی جایگزین گلوکز به عنوان سوخت، به‌خصوص در معز، شده که بعد از ۲ تا ۳ روز ناشتایی شروع به مصرف اجسام کتونی می‌کند. این موضوع سبب کاهش نیاز به تولید گلوکز توسط گلوکونئوزیز طی یک حالت ناشتایی طولانی می‌شود. لذا مانع «اتلاف» پروتئین‌های عضلانی می‌گردد که اسیدهای آمینه مورد نیاز برای گلوکونئوزیز فراهم می‌کنند (ص ۸۳۹).

اجسام کتون‌ی به عنوان سوخت: رژیم غذایی آتکینز

شهرت حال حاضر رژیم‌های غذایی کم-کربوهیدرات بری کاهش وزن، همیت متابولیسم اجسام کتون‌ی به عنوان سوخت در انسان را نشان می‌دهد. چنین مورد این رژیم‌های غذایی توسط دکتر رابرت آتکینز در کتب خود تحت عنوان راه‌حل غذایی دکتر آتکینز^۱ به شهرت رسید که شش میلیون نسخه بر آن فروخته شده است. رژیم غذایی آتکینز حاوی مقادیر بالای چربی و پروتئین و میزان کم (روزانه کمتر از ۲۰ گرم در فاز ابتدایی) کربوهیدرات می‌باشد که به دلیل میزان بالای چربی، مورد بحث مؤسسات پزشکی متعددی بوده است. افرادی که این رژیم غذایی را دارند، اغلب میزان قابل توجهی وزن از دست می‌دهند. مطالعات بالینی کنترل‌شده نشان می‌دهد افراد چاق با رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات، در مقایسه با رژیم غذایی هم کالری ولی با میزان بالاتر کربوهیدرات، کاهش بیشتری را نشان می‌دهند و بر اساس عقیده نویسنده، افراد تحت رژیم دشوار کالری و اندازه‌گیری نسبت‌ها را متوقف می‌کنند. به شکل محسوس‌تری، کاهش برجسته‌ای در میزان تری‌آسیل‌گلیسرول خون افرادی ذکر شده است که رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات به عنوان نمونه، یک کارآزمایی^۲ بالینی برای مقایسه رژیم‌های پر-چربی/کم-کربوهیدرات (یک رژیم غذایی نوع-آتکینز) با رژیم غذایی کم-چربی/پر-کربوهیدرات (یک رژیم غذایی نوع-مدیترانه‌ای) بر روی ۳۲۲ نفر با BMI متوسط ۳۱ انجام شد. افرادی که رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات داشتند به طور متوسط ۱۰.۴ پوند و افراد با رژیم غذایی کم-چربی/پر-کربوهیدرات ۶.۴ پوند کاهش وزن را نشان دادند. به علاوه، نسبت کلسترول کل به HDL-کلسترول برای گروه پر-چربی و تنها ۱.۱۲ کاهش در این نسبت برای افراد دارای رژیم پر-کربوهیدرات وجود داشت. صاحب‌مهران به این نتیجه رسیدند که رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات برای مصرف طولانی مدت انسان ایمن است و فوایدی متابولیکی را به همراه دارد؛ آنها توجه به این رژیم غذایی در برنامه‌های کاهش وزن بیماران چاق را مطرح نمودند.

اساس عملکرد رژیم غذایی آتکینز به حرکت درآوردن اسیدهای چرب از بافت چربی و تبدیل آنها به اجسام کتون‌ی (β -هیدروکسی‌بوتیرات، استوانات و استن) در کبد می‌باشد. آزمایش اجسام کتون‌ی در ادرار، روش درخواستی برای تعیین وضعیت متابولیکی در زمان داشتن این رژیم غذایی می‌باشد، زیرا حتی مقادیر کم کربوهیدرات غذایی سبب کاهش سنتز

اجسام کتون‌ی می‌شود که عمدتاً به دلیل مهار لیپولیز در بافت چربی است. با افزایش میزان اجسام کتون‌ی در خون، مقداری از آن از طریق ادرار و بخشی نیز از طریق تنفس دفع می‌شود. آیا این می‌تواند علت کاهش وزن بیشتر ذکرشده برای افراد دارای رژیم غذایی آتکینز باشد؟ برای مقایسه، بعد از یک دوره رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات (۱۱۰۰ mmol در روز می‌باشد) میراث^۱ در ابتدای گرسنگی کمتر (روزانه ۶۰ mmol بعد از دو روز ناشتایی) می‌باشد. دفع می‌تواند در تعادل کالری منفی و کاهش وزن مشخص رژیم غذایی آتکینز نقش داشته باشد، گرچه میزان ادرار دفعش انرژی از kcal ۱۰۰ در روز تجاوز نمی‌کند. با این وجود احتمال زیادی وجود دارد که محتوای چربی بالای رژیم غذایی آتکینز سبب کاهش اشتها و بنابراین خوردن غذا شود به علاوه، در غیاب کربوهیدرات، این رژیم غذایی یکساخت است و اجابت آن مشکل اصلی می‌باشد.

به طور کلی، کتوز زمانی به وجود می‌آید که اکسیداسیون گلوکز کاهش یابد. متابولیسم کتون‌ی شروع شود و سطح کتون‌ی در سرم افزایش یابد. می‌تواند در خون انسان چنین تغییرات برجسته‌ای را همانند اجسام کتون‌ی داشته باشد و همچنان با ادامه حیات سازگار باشد. بعد از یک ناشتایی شبانه، غلظت اجسام کتون‌ی تقریباً ۰.۵ mM می‌باشد ولی این میزان می‌تواند بعد از ۲ روز گرسنگی به ۲ mM و بعد از ۴۰ روز به ۷ mM افزایش یابد که معادل یک تغییر ۱۴۰ برابر می‌باشد در یک مطالعه بدوی^۲ و همکاری‌اش نشان دادند که طی گرسنگی طولانی استوانات و β -هیدروکسی‌بوتیرات جایگزین کتون‌ی به عنوان سوخت اصلی می‌شود. این موضوع سبب کاهش تیار به سنتز گلوکز از اسیدهای آمینه حاصل از بافت‌های عضلانی و کبدی می‌شود. عضله حریصانه اجسام کتون‌ی را در ابتدای گرسنگی مصرف می‌کند، ولی با پیشرفت گرسنگی به اکسیداسیون اسیدهای چرب سوئیچ می‌کند؛ بدین ترتیب اجسام کتون‌ی برای متابولیسم توسط مغز باقی می‌مانند. لذا اجسام کتون‌ی سوخت طبیعی برای انواع مختلفی از بافت‌ها و قسمتی از الگوی پیچیده متابولیسم سوخت می‌باشند که در هنگام ناشتایی انسان رخ می‌دهد.

1 Dr Atkins Diet Revolution

2 Owen

اسیدهای چرب موجود در خون، کبد شروع به تولید اجسام کتونی می‌کند طی ناشتایی صبحه‌ای، کبد - بی‌بی از اسیدهای چرب ورودی به کبد، به اجسام کتونی تبدیل و به داخل من خون راند می‌شوند تا به مصرف بافت‌هایی نظیر عصبه، قلب، و (بعد از ۲ روز - بی‌بی) معده برسند و در نتیجه مصرف گلوکز کاهش یابد.

نظم اکسیداسیون اسیدهای چرب

سرعت کسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری‌ها تحت کنترل ورود سوسترابه داخل بی‌بی مک‌مرد دارد. آنزیم کفیدی کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز 1 (CPT 1) می‌باشد که من کارنی‌تین را از استیل‌کوآ سیتوزولی سنتز می‌کند (شکل ۲۰-۱۷ را ببینید). در کبد، سبیل کوآ کربوکسیلاز در حالت تغذیه‌شده فعال می‌گردد، زیرا میزان آنزیم افزایش می‌دهد. فسفریلاسیون وابسته به AMP حنفوی پایین است، و آنزیم توسط سبترت فعال می‌شود. افزایش حاصل در غنضت مالویل کوآ سبب تحریک سنتز اسیدهای چرب می‌شود، بی‌بی کسیداسیون اسیدهای چرب را از طریق مهار CPT 1 متوقف می‌سازد این تنظیم مانع ایجاد یک چرخه بیهوده می‌شود. برعکس، در حالت ناشتایی، به دلیل کاهش فعالیت سبیل-کوآ کربوکسیلاز، فسفریلاسیون آن و همچنین میزان پایین سبترت، فعالیت این آنزیم در کبد - بی‌بی کاهش می‌یابد. در نتیجه، میزان تولید مالویل کوآ کاهش می‌یابد.

وجود اینکه عصبه بافتی برای سنتز اسیدهای چرب نیست، اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضلات نیز توسط مالویل کوآ تنظیم می‌شود. عصبه حاوی ایزوآنزیمی از سبیل-کوآ کربوکسیلاز است که به سبیل-کوآ کربوکسیلاز وابسته به Ca^{2+} می‌باشد. در حالت تغذیه، سبیل-کوآ کربوکسیلاز توسط تحریک و با فسفریلاسیون مهار می‌شود. فسفریلاسیون این آنزیم توسط پروتئین کد A و کیاز وابسته به AMP انجام می‌شود. فسفریلاسیون اول امکان عصبه کسیداسیون اسیدهای چرب توسط رژیم غذایی را فراهم می‌سازد. در حالت تغذیه شده، غنضت بالای اسولین منجر به کاهش میزان فسفریلاسیون می‌شود. سبیل-کوآ کربوکسیلاز تولید مالویل کوآ می‌کند که با مهار CPT 1 سبب توقف اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. برعکس، در حالت ناشتایی، غنضت بالای AMP سبب تحریک فسفریلاسیون این آنزیم می‌شود. در نتیجه، میزان تولید مالویل کوآ کاهش می‌یابد. در نتیجه، میزان تولید مالویل کوآ کاهش می‌یابد. در نتیجه، میزان تولید مالویل کوآ کاهش می‌یابد.

متابولیسم لیپیدها II : مسیرهای متابولیکی مربوط به لیپیدهای اختصاصی

• مقدمه ۹۵۲

• لیپیدها ۹۵۲

• کربوهیدرات ۹۵۵

• فسفولیپیدها ۹۸۲

• پروستاگلاندین‌ها و تریموکسان‌ها

۹۹۲

• پپتیدها و هورمون‌ها

کسی که این کتاب را می‌خواند

ارسطو و ارسطو

• کلسیم و فسفون‌های قهوه

• فسفون‌های سرخ ۹۵۵

• سدیم و سدیم‌های سفید ۹۵۶

• درمان هیپرکلسترولمی ۹۸۰

• آترواسکلروز ۹۸۱

• تشخیص بیماری گوشه در بالین

۹۹۴

مفاهیم کلیدی

CoA ردوکتاز می‌باشد. این ردوکتاز مورد هدف کلاس داروهای استاتینی
کاهنده کلسترول خون قرار می‌گیرد. کلسترول پیش‌ساز سنتز اسیدهای صفراوی
و همچنین سروتونین، استروژن، گلوکوکورتیکوئیدها و
مینرالوکورتیکوئیدها می‌باشد.

لیپوپروتئین‌های پلاسمایی شامل HDL، LDL، شیلو میکرون، VLDL
و انواع مختلفی از پروتئین‌های فرعی. انتقال‌دهنده کلسترول و تری‌آسیل
گیسرول‌ها در گردش خون هستند. کلسترل استر ترانسپورتر نقش مهمی
در این فرایند دارد. LDL و گیرنده‌های LDL عناصر تنظیمی اصلی
هستند که مقادیر کلسترول پلاسمایی و بافتی را تنظیم می‌کنند.

چندین کلاس اسفنگولیپیدها شامل اسفنگومیلین، سیربون‌ها، گلوبوزیدها،

اکثر سلول‌ها گلیسرولیپیدها و اسفنگولیپیدهای اصلی که هر دو از اجزاء اصلی
عشاء‌های سلولی هستند را از اجزاء غذایی و ترکیبات واسطه متابولیکی
سنتز می‌کنند.

گیسروفسفولیپیدها فعالیت‌های دیگری نظیر عمل به عنوان اجزاء سورفکتانت
روی دارند. فسفولیپیدها طی یک فرایند وابسته به HDL در انتقال کلسترول
از بافت‌های محیطی به کبد نقش دارند و فسفولیپیدهای حاوی اینوزیتول
به عنوان پیامبرهای دوم و جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌های موجود در
سطح سلول عمل می‌کنند.

کلسترول طی یک فرایند چندمرحله‌ای از استیل کوآ سنتز می‌شود که مرحله
تنظیمی و محدودکننده سرعت آن مرحله سنتز مووالوات توسط HMG-

پاکسازی گلبول‌های قرمز خون:

نقش فسفاتیدیل سرین

فسفولیپیدهای موجود در غشاء پلاسمایی سلول‌ها، شامل گلبول‌های قرمز خون، انتشار نامتقارمی دارند. لایه خارجی که به سمت فضای خارج سلولی است، حاوی فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین است. در حالی که لایه داخلی که به سمت سیتوپلاسم می‌باشد، حاوی فسفاتیدیل اتانل آمین و فسفولیپیدهای دارای بار منفی، شامل فسفاتیدیل سرین، است. ماکروفاژها گیرنده‌هایی برای فسفاتیدیل سرین دارند که به سلول‌های عرصه‌دهنده فسفاتیدیل سرین اتصال یافته، آنها را به درون کشانده و تخریب می‌کند. فریش طبیعی سن گلبول‌های قرمز همراه با در معرض قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین در سطح غشاء پلاسمایی است که برای سلول‌های سیستم ماکروفاژ پیام رونق‌دهنده آنها در گردش خون را صادر می‌کند. ^{۱۸} گلبول‌های وجود دارند که نشان می‌دهند کم‌حیوی و کاهش عمر گلبول‌های قرمز در برخی حالات پاتولوژیک نظیر مسمومیت با سرب و اوزمی در مسایان به یارسانی کلیوی می‌تواند ناشی از ... عرصه فسفاتیدیل سرین گلول قرمز باشد اثری می‌دهد به نام سملاژ^{۱۹} فسفاتیدیل سرین را از لایه داخلی غشاء پلاسمایی به لایه خارجی انتقال می‌دهد. سملاژ در سلول‌های سالم غیرفعال است. هرچند، پس آنزیم حساس به کسپیم در تماس با عوامل استرس‌زا (برای مثال، شوک اسموتیک، تحریک ATP، تماس با گونه‌های واکنشگر اکسیژن) فعال می‌شود که میزان کسپیم داخل سلولی را فریش می‌دهد.

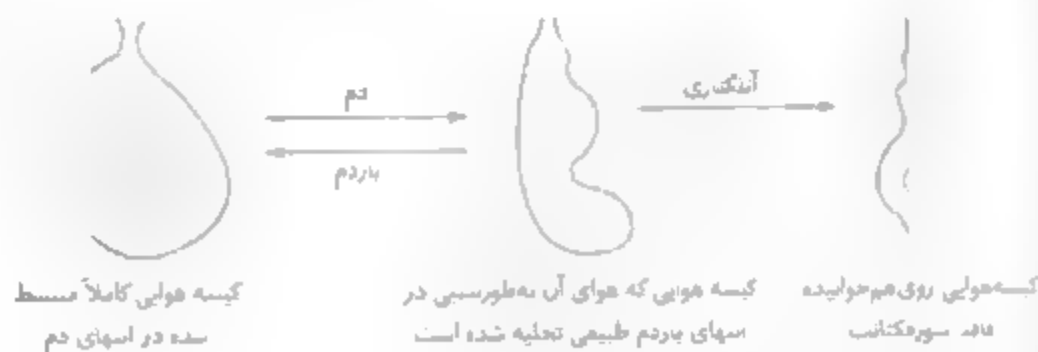
1 Simblase

و در بسیاری PAF محرک می‌شود فاکتور فعال‌کننده پلاکتی حاوی یک بخش O-آلکیل در sn-1 و یک ریشه استیر به جای یک اسید چرب زنجیر است. در موقعیت ۲ بخش گلسرولی می‌باشد مجموع پلاکتی ... مت قفسی - عروقی و ریوی، حیره، کاهش فشار خون و کموناکسی سبور PMN تحت تأثیر PAF قرار می‌گیرند عرصه‌فعال سازی PAF مستلزم هیدرولیز بخش سر و به مثال آن سملاژ ... محدود با یک اسید چرب زنجیر بلند در جهت تولید یک فسفولیپید عصبی نوع ۲-تری می‌باشد

فسفولیپیدهای موجود در غشاء فعالیت‌های متفاوتی را در عرصه دارند. وجود سکه فسفولیپیدها در مبعات بدن نظیر پلاسمای و صفر وجود دارند، ولی ... خصت آنها در غشاءهای سلولی مشاهده می‌گردد که در این محل به عنوان احراء ساختمانی و عملکردی فعالیت می‌کنند. مفرأییمی از حرم غشاء گلول قرمز مشکل از انواع مختلفی ر فسفولیپیدها است (ص ۶۱۸) آنها همچنین برخی اثریها را فعال می‌کنند: به عنوان مثال، فایده‌روکسی‌نوتریت‌دهیدروژناز، ... حساسیت ... (ص ۹۴۱)، یک بیار مصور به فسفاتیدیل کولین درد و فسفاتیدیل سرین و فسفاتیدیل اتانل آمین می‌تواند محرکین آن شوند. فسفاتیدیل سرین به خصوص نقش اساسی در پاکسازی گلبول‌های ...

دی‌پالمیتیل‌لستین برای عملکرد طبیعی ریه

عملکرد طبیعی ریه وابسته به تأمین دی‌پالمیتیل‌لستین است که در آن اسید پالمیتیک (۱۶:۰) در موقعیت‌های sn-1 و sn-2 وجود دارند. بیش از ۸۰٪ فسفولیپید موجود در لایه سطح خارج سلولی که کبسه‌های هوایی ریه‌های صمیمی را می‌پوشاند، دی‌پالمیتیل‌لستین می‌باشد. این سورفکتانت تولیدی توسط سلول‌های اپیتلیال نوع II مایع اساط ناقص ... در ... نفس می‌شود (شکل ۹-۱۸). سورفکتانت کشش سطحی لایه مایع



شکل ۹-۱۸ نقش سورفکتانت در جلوگیری از آتلکتازی (انسداد ناقص ریه)

سنوویلیتی قبل از تولید جهت تسریع در ملوث ریه حبس، یا برای بلاس جهت بحال درمان پیشگیرانه برای نوزاد، مفید است. دگراندروید در نوزادان مبتلا به بیماری ربوی مزمن (دب-پالازی برویکوبونمویری) مورد استفاده قرار گرفته است. در حالی که درمان کورنیکو-کونیدی که ممکن است در برخی موارد بهبود عملکرد ربوی مؤثر باشد، در مورد دیگر معجزه به باهجاری های اهراف-طبی در معر می شود. برای درمان RDS به طور وسیعی از سورفکتانت های مصنوعی تولیدی در خارج بدن با ترکیب تدریجی به د حل تراشه استفاده می شود. بازسازی تنفسی ناشی از عدم کفایت سورفکتانت همچنین در بالهسی رخ می دهد که سنوهای نوع II آنها به وسطه غرض جاسی درمان با د روهای فروشاسنده ایمنی با دروی نسیمی درمانی (برای مثال، پرومابیسین^۱) از بین رفته اند.

خصوصیات دترزنی فصولی پیداها، به خصوص فصولی تبدیل کویس، بری کمک به محلول -
ساری کنترل در صفر مهم است. حلال - بید و نرسع فصولی پیدا به دحل صفر
می تواند محر به نویند سگ های کنترول و سگ های رنگدانه صفری شود فصولی پیدا
غشایی محوری برای مدیاتورهای لیبیدی هستند که بسیاری از میرها و فریندهای متابولیکی
و تنظیم می کنند. فصولی پیدا رده سازی این مدیاتورها را کاتالیز می کند فصولی تبدیل پوریتول
و فصولی تبدیل کویس مایع اسید و اشیدوبیک بری ستر پروت گلازیدین ها، تروموکان ها،
کوتیرها و ترکیبات مرتبط هستند.

ایوزیتیدها برای عملکرد غشاء مهم هستند

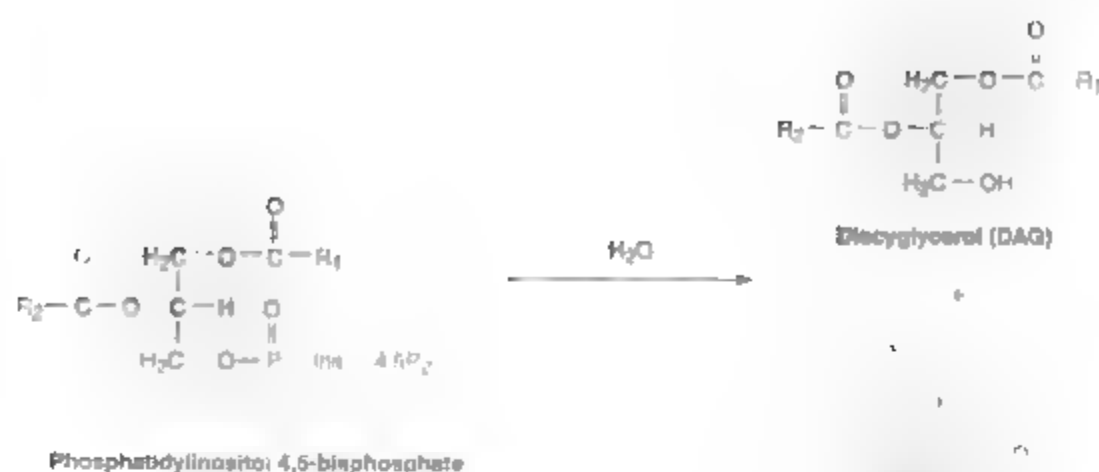
فسفولیپیدهای حاوی ایسوریتول (ایس-اسف) به خصوص فسفات PIP_2 نقش مرکزی در سیستم‌های تبدیل پیام دارند. وقتی برخی هورمون‌ها به گیرنده‌های خود اتصال می‌یابند (ص ۶۸۵)، PIP_2 موجود در لایه داخلی غشای پلازما به فسفات IP_3 و دی‌اسیل گلیسرول (DAG) تجزیه می‌شود؛ IP_3 آزادسازی Ca^{2+} از شبکه اندوپلاسمی را آغاز می‌کند و DAG مستقیماً افزایش فعالیت پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود (شکل ۱۱-۱۸). برداشت ۵-فسفات از IP_3 پیام را خاتمه داده و غلظت Ca^{2+} داخل سلولی کاهش می‌یابد. دی‌اسیل گلیسرول توسط دی‌اسیل گلیسرول کیناز به اسید فسفاتیدیک تبدیل می‌شود (شکل ۱۲-۱۸). اسید فسفاتیدیک، یکی از محصولات فعالیت فسفولیپاز D بر روی فسفولیپیدها، به عنوان یک پیامبر دوم عمل می‌کند.

مشی های مربوط به این مسیرهای متابولیک اسفونرئول فسفات عبارتند از: (۱) برداشت و غیرفعال سازی IP_3 ، (۲) تبدیل اسفونرئول، و (۳) سنتز پی فسفات هایی بطور اسفونرئول پی فسفات ($InsP_5$) و اسفونرئول پی فسفات ($InsP_6$) که می تواند به صورت



ساحباں فکاتدیل امور مول ۵۴
بیس فسفات (PIP2 یا PIP2) (4,5) PtdIns

- | | | | |
|-------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 Bleomycin | 2 Phosphomutidase C | 3 Inositol pentakisphosphate | 4 Inositol hexakisphosphate |
|-------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|



شکل ۱۸-۱۱ تولید ۲،۱-دی‌آسیل‌گلیسرول و اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات با اثر فسفولیپاز C بر روی فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴-اینوزیتول بیس فسفات.



شکل ۱۸-۱۲ مسیرهای سنتز و برداشت اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات و دی‌آسیل‌گلیسرول.

توسط یک ۳-کیار به اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات تبدیل می‌گردد. خانواده‌ای از فسفاتازها Ins(1,4)P₂ را به میو- اینوزیتول تبدیل می‌کند (شکل ۱۸-۱۲) که در ادامه وارد محورن فسفولیپیدی می‌شود. فسفاتیدیل اینوزیتول به غیر از یکه‌جزئی از غشاءها است و منبعی از اسید اراشیدونیک

برای سنتز پروساگلاندین‌ها و لکتونین‌ها می‌باشد (ص ۹۹۴)، در لگرناندزی (لگر GPI) برخی گلیکوپروتئین‌ها به سطح خارجی غشاء نیز نقش دارد (ص ۶۳۶) یکی از مشکلات اصلی پزشکی مربوط به انگل‌های تریپانوزومی (برای مثال *Trypanosoma brucei*) که در انسان و حیوانات دیگر می‌تواند باعث بیماری شود، این است که این انگل‌ها در برابر رهیافت‌های ایمنولوژیکی درمان مقاومت نشان می‌دهد. سطح خارجی غشاء پلاسمایی یا پروتئینی به نام گلیکوپروتئین سطحی متغیر^۱ (VSG) پوشانده شده است که به طریق یک لگر فسفاتیدیل ایورینولی به غشاء متصل می‌باشد. فسفولیپار نوع C موجود در سطح منول سبب آزادسازی این لگر می‌شود و به تریپانوزوم‌ها برای دور ریختن سی‌ژن‌های سطحی کمک می‌کند و بنابراین پوشش آنها تغییر کرده و از دست‌اندازی‌های سیستم ایمنی میزبان فرار می‌کند.

بوسیدل فسفولیپیدها

اسید فسفاتیدیک از α -گلیسرولفسفات و آسیل‌کواچرب سنتز می‌شود

سید-1- α - فسفاتیدیک (معمولاً اسید فسفاتیدیک نامیده می‌شود) و ۲،۱-دی‌آسیل- α -گلیسرول-3-فسفات به سبب مسدود شدن فسفولیپیدها و -۱-دی‌آسیل- α -گلیسرول-3-فسفات (شکل ۱۳-۱۸)، به می‌شود به سبب رکنش‌های فرمر بالغ ۴ درجانی او ۲-فسفاتیدیک می‌کند. در حالی که سید-۱-دی‌آسیل- α -گلیسرول-3-فسفات، ثابت می‌ماند و به سبب می‌شود که -۱-دی‌آسیل- α -گلیسرول-3-فسفات (۳-فسفات) آغاز می‌شود. عمومی ترین منبع α -گلیسرول-3-فسفات، به خصوص در بافت چربی، احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات، ترکیب واسطه کسکولبتیک، توسط گلیسرول-3-فسفات دهیدروژناز می‌باشد.



کند و کلیه گلیسرول-3-فسفات را طی واکنش گلیسرول کیناز به دست می‌آورند:



سید اسید فسفاتیدیک با گلیسرول-3-فسفات آسیل ترانسفراز آغاز می‌شود که عمدتاً یک سید چرب اشباع با اسید اولئیک را به گلیسرول-3-فسفات متصل کرده و تولید ۱-آسیل-گلیسرول-3-فسفات یا سید- α -لیزوفسفاتیدیک می‌کند. سپس ۱-آسیل-گلیسرول-3-فسفات: آسیل ترانسفراز موقعیت sn-2 را، معمولاً با یا اسید چرب غیراشباع، آسیده نموده تا تولید سید فسفاتیدیک شود (شکل ۱۳-۱۸). دهنده گروه‌های آسیل، مشتقات کوا اسیدهای چرب مناسب هستند.

1 Variable surface glycoprotein



مادر > / یوسر فسفایدیل کولین از فسفایدیل اتانل آمین و S آدنوزیل متیوین (AdoMet) آدنوزیل متیوسین (AdoCys)

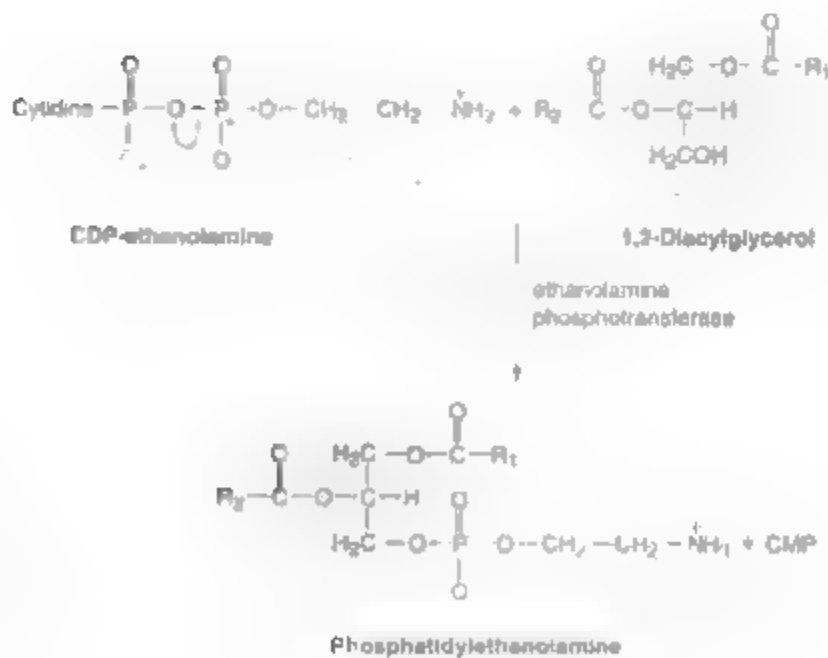
س از به عشاء ER اتصال یافته و فعال می شود امیل کوهی حزب اتصال به شبکه دویلاتمی ر سریع می شد در حد بیسر فسفایدیل کولین با میلاتسون مکرری فسفایدیل اتانل آمین تولید می شود فسفایدیل اتانل آمین N میل ترسفر ER گروه های میل به محل مولی از S آدنوزیل متیوسین (AdoMet) نقل می دهد شکل ۱۶ ۱۸ ستر فسفایدیل اتانل آمین در شد و معر یار به اتانل آمین فسفوترسفر شبکه دویلاتمی دارد شکل ۱۷ ۱۸ CDP اتانل آمین توسط اتانل آمین کیار



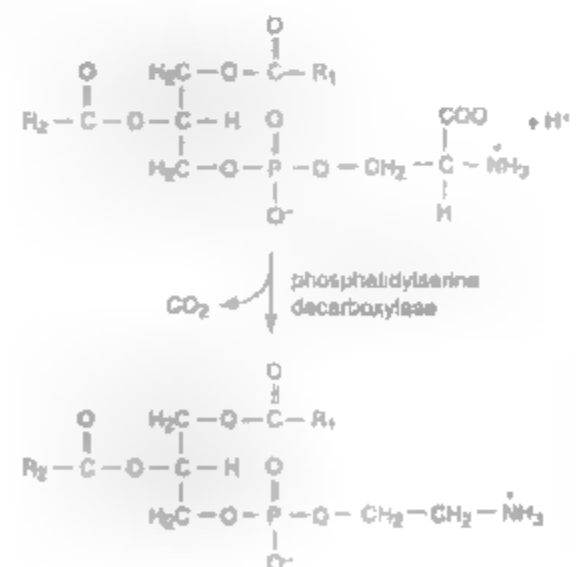
فسفواتانل آمین میباید ترسفر



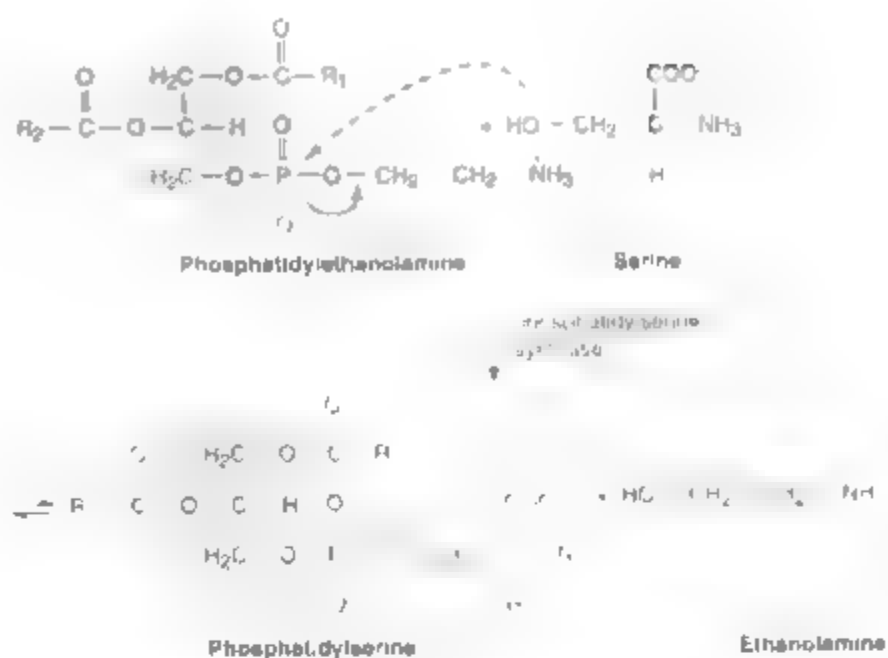
تولید می گردد میوکندری های کندی همچنین فسفایدیل اتانل آمین را تا تگروکلیاتسون فسفایدیل ترس تولید می کند، ولی به یک راه فرعی سب (شکل ۱۸ ۱۸)



شکل ۱۷ ۱۸ یوسر فسفایدیل اتانل آمین از CDP- اتانل آمین و دی اسیل گلیسرول



شکل ۱۸ ۱۸ تولید فسفایدیل اتانل آمین با دکربو- کلاسین فسفایدیل سریر



۱۸ ۱۹ سکر پیوسمر فسفاتیدیل سرین از سرین و فسفاتیدیل اتان آمون از طریق تعویض واز



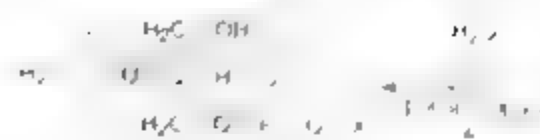
سکس ۲۰ ۱۸ پیوستہ فہمائیدیل اہور بنول.

مسئله اصلی فسفاتیدیل سرین در بافت‌های پستانداران، تعویضی لازم است (شکل ۱۸-۱۹) که در آن گروه سر فسفاتی فسفاتیدیل اتانل آمین با سرین تعویض می‌شود. از آنجایی که بسیاری در تعداد یا نوع پیوندها وجود ندارد، این واکنش قابل برگشت بوده و نیازی به ATP به هر ترکیب پراسازی دیگری ندارد. فسفاتیدیل اینوزیتول از طریق CDP-دی‌آسیل فسفون و میو-۱-β-یتول آزاد توسط فسفاتیدیل ایسوزیتول سنتاز در شبکه آندوپلاسمی ساخته می‌شود (شکل ۲۰-۱۸).

پرساری است

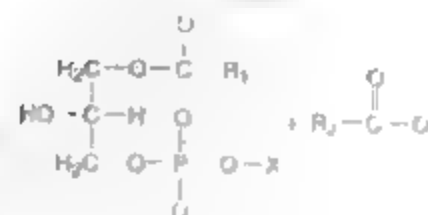
عموبیاز A_1 و عموبیاز A_2 در بسیاری از ناهت‌ها وجود دارند و در بازسازی ساختمان‌های عموبیانی اختصاصی در موقعیت‌های $sn-1$ و $sn-2$ عمل می‌کنند. بسیاری از آسیب‌کر

۲ Acyl lysophosphatidate



Phospholipid

۱ Acyl lysophosphatide



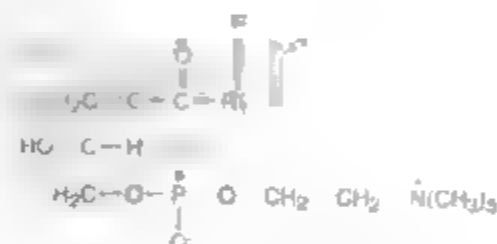
شکل ۱۸-۲۱ واکنش‌هایی که توسط فسفولیپاز A_۱ و فسفولیپاز A_۲ کاتالیز می‌شوند

چرب ترانسفرها و ابریم‌های ستر فسفولیپیدی فایده و بزرگی مورد نیاز برای توزیع سبدهای چرب بر اساس آن چیزی می‌باشد که در بسیاری از فسفولیپیدهای باقی‌مانده...
اسیدهایی چرب موجود در موقعیت‌های sn-1 و sn-2 فسفولیپیدهای مختلف اغلب اسید چربی هستند که طی واکنش‌های اسیدل ترانسفرری اندایی به اسکات گلیسرولی اسید داده شدند. فسفولیپ‌های A_۱ و A_۲ واکنش‌های نشان داده شد، - شکل ۱۸-۲۱ و کاتالیز می‌کند که در آنها X اشاره به گروه سر یک فسفولیپید دارد. محصولات فسفولیپیدی برده‌شده‌اند یا لیروفسفولیپید می‌نامند.

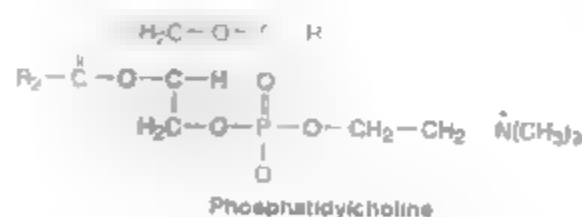
در صورتی که لازم باشد تا یک سول برخی اسیدهایی چرب ناحواسته، به‌طور اسید استتاریک در موقعیت sn-2 فسفاتیدیل کولین، و برداشت کند و آن را با اسید چرب...
A_۲ و به‌تأی آن یک واکنش شیلایسون مخدو انجام شود. قراردادن اسید آراشیدونیک در موقعیت sn-2 در sn-2-لیروفسفاتیدیل کولین می‌تواند با شیلایسون مستقیم با استفاده از آراشیدونیل کوآ توسط آراشیدونیل-کوآ ترانس‌آسیلاز (شکل ۱۸-۲۲) یا از فسفولیپید دیگر حاوی آراشیدونیل به‌صورت تعویض انجام شود که توسط لیرولسیتین: سید...
(LLAT) کاتالیز می‌گردد (شکل ۱۸-۲۳) از نحایی که تعبیری در تعداد یا ماهیت پیوندهای موجود در محصولات و واکنشگرها رخ می‌دهد. نیاز به ATP نمی‌باشد. آسیلاسیون مجدد لیروفسفاتیدیل کولین از اسید کوآ، راه اصلی بازسازی فسفاتیدیل کولین است.

لیروفسفولیپیدها، به‌خصوص sn-1-لیروفسفاتیدیل کولین بر به‌عنوان یک منبع اسید چرب در واکنش‌های بازسازی عمل می‌کند. واکنش‌های درگیر در سنتز دی‌پالمیتیل کولین (سورفکتانت) از ۱-پالمیتیل-۲-اولیل فسفاتیدیل کولین - شکل ۱۸-۲۴ نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید که sn-1-پالمیتیل لیرولسیتین، منبع سید پالمیتیک در واکنش اسیدل ترانسفرری تعویضی می‌باشد.

پلاسمالوزن‌ها از الکل‌های چرب سنتز می‌شوند همان‌طور که در شکل ۱۸-۲۵ خلاصه شده است. فسفولیپیدهای اتری از DHAP، اسیدهای چرب زنجیر بلند و الکل‌های چرب زنجیر بلند سنتز می‌شوند. اسیدل دی‌هیدروکسی استر



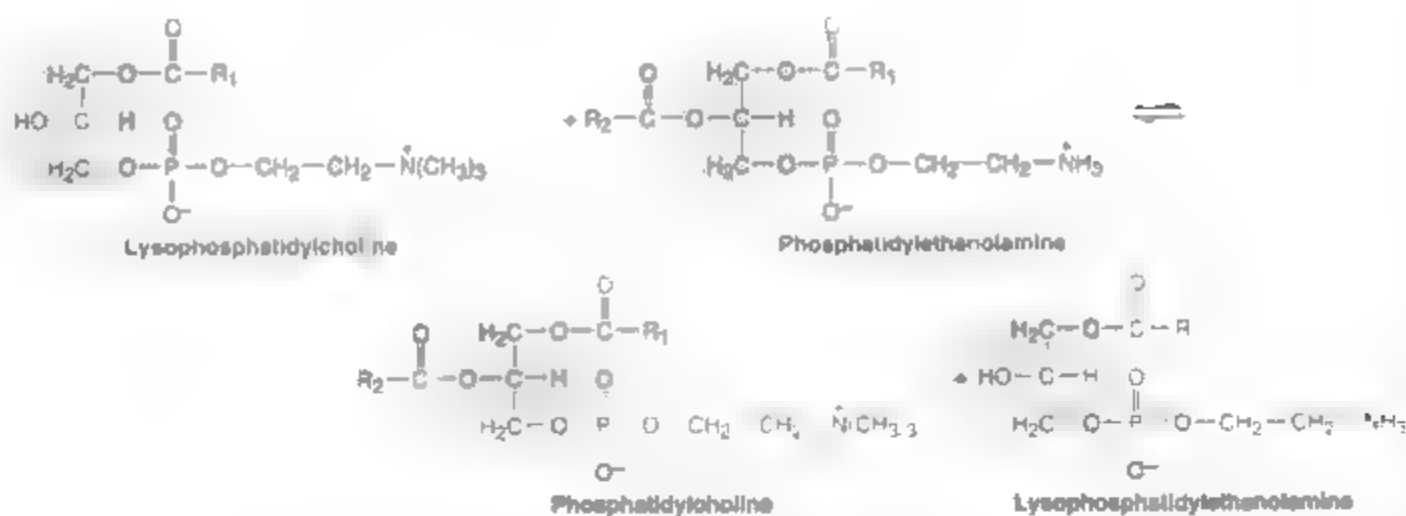
Lysophosphatidylcholine



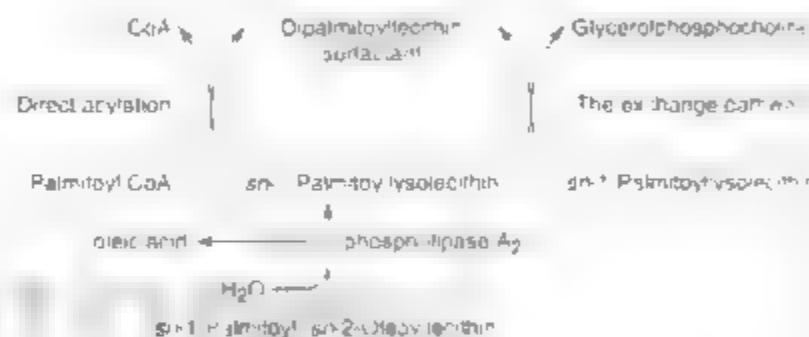
Phosphatidylcholine

شکل ۱۸-۲۲ سنتز فسفاتیدیل کولین با آسیلاسیون

مجدد لیروفسفاتیدیل کولین که در آن - C(=O)-H_۲ اشاره به اسید آراشیدونیک دارد. این واکنش توسط اسید کوآ - اسید گلیسرول ۳ فسفوکوس O اسیدل ترانسفرر کاتالیز می‌شود.



نویسندگان: کولیس یا نوعی پروتئین که در آن R₂ اشاره به اسید آرسیدوسیک دارد



سکن ۲۴ ۱۸ دو مسیر بیوسنتز دی‌پالمیتیل‌لستین از sn-1 پالمیتیل‌پروستین.

در این مسیر، یک اسید چرب از طریق حلقه‌های گروه ۱-O-اسیل در اسید دی‌هیدروکسی استر فسفات با یک الکل چرب زنجیر بلند توسط الکیل دی‌هیدروکسی استر فسفات به وجود می‌آید (شکل ۲۵-۱۸ ازیم ۲). این ستار در داخل پراکسی زوم‌ها وجود دارد. ستار پلاسمالوژن است. یک اسید چرب زنجیر بلند از دهده کو، آن به موقعیت sn-2 در ۱-الکیل-۲-پرو-۳-گلسرول-۳-فسفات تکمیل می‌شود (شکل ۲۵-۱۸، واکنش ۴). بیماران مبتلا به بیماری زل‌وگر فاقد پراکسی زوم بوده و قادر به ستار مقدیر کافی پلاسمالوژن نیستند. نسل بالایی ۱-۷ را ببینید.

۱۸-۳ • کلسترول

کلسترول به اشکال آزاد و استریفیه انتشار وسیعی دارد. کلسترول یک ترکیب آلیسیکلیک^۲ است که اجزاء ساختمانی آن عبارتند از: (۱) هسته هیدروسیکلوپنتانوفی آن در چهار حلقه متصل به یکدیگر، (۲) یک گروه هیدروکسیل



سکال ۲۸. ۱۸ ساطعهای اسفر گلسترین (بالامیله).

کلسترول در همه جا وجود دارد و جزء ضروری غذاهای سلولی پستانداران است؛ کلسترول در صفرا فراوان می باشد (غلظت طبیعی mg/dL ۳۹۰ که فقط ۰.۴ آن استریهیه ست). کلسترول آزاد به طور مسمی به دلیل خصوصیت دترژنتی فمولیبدهای موجود در صفرا که در کبد تولید می شوند (ص ۱۴۰۱)، محلول می گردد. احتلال مزمن در متابولیسم دستباده ها در کبد منجر به سبب سنگ های صفوی می شود. کلسترول در مجرای صفوی بی ثمر شود. کلسترول صفرا مسبب حفاظت عشاءهای صفراوی در برابر اثر تحریک کننده یا سمی ملخ صفروی می شود کلسرین همچون سایر چربی ها D است ص ۱۴۱

کلسترول کل در آزمایشگاه بالینی با روش لیپرمِن - بورچارد اندازه گیری می شود.

سبب کلسرین در دو سریهیه - تروماگیری کار مایع یا کرده، بوگری مایه یا قشر

۵) HPLC) معکوس تعقیب نموده ۶

کنترل یک جزء غذایی و پیش ساز اصلاح صفراوی و هورمون‌های استروئیدی است. کنترل از غذا مشتق می‌شود و یا در تمامی سلول‌ها از ابتدا^۳ ستر می‌شود. کلسترول استروئیدی در انسان است و یکی از اجزاء تمامی عشاء‌ها می‌باشد. کلسترول به‌خصوص در ساختمان‌های میلبه معز و سیستم عصبی مرکزی فراوان است، ولی به مقدار کم در عشاء حارحی می‌تواند نیز وجود دارد (ص ۶۲۵). برخلاف پلاسمای بیشتر کلسترول آن از نوع استرینه است، کلسترول موجود در عشاء‌های سلولی به شکل آزاد می‌باشد. ساختمان عمومی کلسترول نمی‌تواند در انسان به CO_2 و آب متابولیزه شود. دفع کلسترول از طریق کبد و کیسه صفرا و به داخل روده به شکل اسیدهای صفراوی است. کلسترول پیش‌ساز پلاصل اسیدهای صفراوی تولیدی در کبد است؛ این ترکیبات به جذب تری‌آسیل‌گیسول‌ها و ویتامین‌های محلول در چربی غذایی کمک می‌کند (ص ۱۳۹۷).

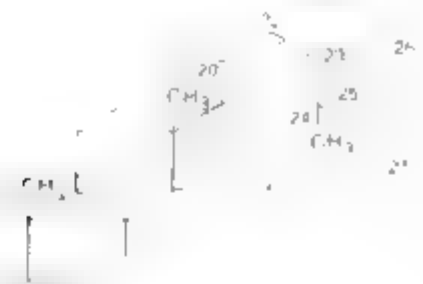
کنترل پیش ساز هورمون های استروئیدی مختمی (ص ۱۲۱۶) شامل پروژسترون،
دیگستریدها (کورتیکوسترون، کورتیزول و کورتیزون)، آلدوسترون، و هورمون های جنسی
متروژن و تستوسترون است. با وجود اینکه تمامی هورمون های استروئیدی از نظر ساختمانی

1 Lieberman Burchard

[illegible]

3 Deputati

با کلسترول ارتباط دارند و از نظر بیوشیمیایی از آن ستر می‌شوند. ولی خصوصیات فیزیولوژیکی بسیار متفاوتی دارند. اسکلت هیدروکسی کلسترول در استرول‌های گیاهی، برای مثال ارگوسترول (شکل ۲۹-۱۸)، پیش‌سازی برای ویتامین D، که در پوست توسط تشعشع ماوراءبنفش به ویتامین D₂ تبدیل می‌شود (ص ۱۴۱۷)، وجود دارد.



شکل ۲۹-۱۸ ساختمان ارگوسترول

کلسترول از استیل کوآ سنتز می‌شود

با وجود اینکه سنتز کلسترول واقعاً در تمامی سلول‌ها انجام می‌شود، بیشترین ظرفیت این سنتز در کبد، روده، کورتکس ادرنال و بافت‌های مربوط به تولدمثل وجود دارد. تمامی اتم‌های کربن کلسترول از استات مشتق می‌شوند. قدرت احیاءکنندگی به شکل NADPH عمدتاً توسط گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز و ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز مسیر سنتز هگزوز فسفات فراهم می‌گردد (ص ۸۷۶). سنتز کلسترول در سینترویل و شبکه اندوپلاسمی رخ داده و بیشتر از هیدرولیز پیوندهای تیواستری پراورزی استیل کوآ و پیوندهای فسفایدریدی ATP فراهم می‌شود.

اسید موالونیک یک ترکیب واسطه کلیدی است

اسید موالونیک در سنتز اسیدهای آمینه، اسیدهای لیپید و اسیدهای نوکلئیک نقش دارد. اسید موالونیک از استیل کوآ و پیروات (ص ۱۰۴۴) و (۳) واکشن پیروات دهیدروژناز استات و مصرف ATP توسط استوکسیر با استات تیولید به استیل کوآ تبدیل می‌گردد.



همانند مسیر تولید احسام کتون (ص ۹۴۰)، دو ملکول استیل کوآ توسط استواسنیل کوآ تیولاز (استیل-کو-استیل-کوآ استیل ترانسفراز) و یکدیگر ترکیب شده و تولید استواسنیل کوآ می‌کند.



تولید پیوند کربن-کربن در استواسنیل کوآ با توجه به تحزیه یک پیوند تیواستری و تولید کوآنزیم A، از نظر انرژی مساعد می‌باشد.

ملکول سوم استیل کوآ برای تولید ترکیب شاخه‌دار ۳- هیدروکسی ۳- متیل گلوئاریل-کوآ (HMG CoA) شکل ۳۰-۱۸، به HMG CoA ستر (۳- هیدروکسی ۳- متیل گلوئاریل

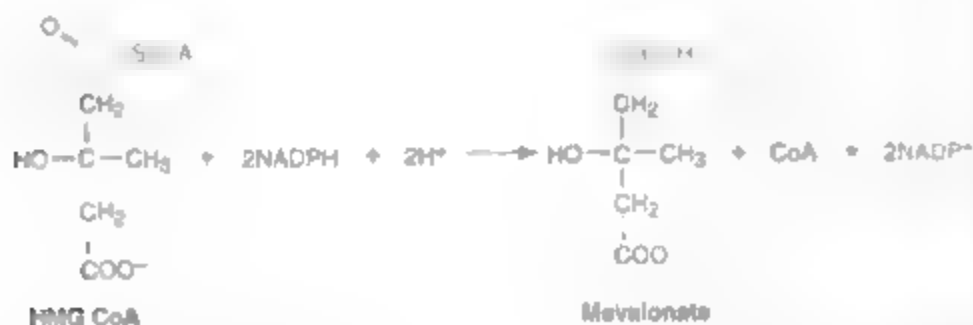


شکل ۳۰ ۱۸ واکنش HMG-CoA سنتاز

کو موسیبل کو (بارامو) سمدک می‌شود. مسورهائی در کمی کدینا سنگ
— به HMG CoA — مسرون و ممکن می‌گردد که در هر هیوسیدری
حده نسبه نه ص ۵۰٪ از اتریم یک واکنش گنداسایون آلدول بین
مسره — — — — — — — — — — — — — — — — — —
بواسطه کنالبر می‌کند پیوند نیواستری اندایی ستواستیل کوآ سالم باقی می‌ماند
HMG CoA همچنین می‌تواند اکسیداتیو اسید آمینه شاخه دار لوسین، از طریق ترکیبات
وسط ۳-متیل کروئوبیل کوآ تولید می‌شود (ص ۱۰۴۴)

اسید مولینیک از HMG CoA توسط آنزیم HMG-CoA ردوکتاز (مولونات: NADP⁺ اکسیدوره وکاتاز) موجود در شبکه آندوپلاسمی تولید می شود که نیاز مطلق به NADPH دارد (شکل ۳۱-۱۸). طی این حیات دو ملکول NADPH مصرف می شود که نتیجه آن حذف یک گروه کربوکسیل از HMG CoA است و به این ترتیب مولکول HMG CoA به HMG تبدیل می شود. HMG CoA به HMG تبدیل می شود و تولید (+)(R)-HMG CoA را افزایش می دهد. HMG CoA به HMG تبدیل می شود و تولید (+)(R)-HMG CoA را افزایش می دهد. HMG CoA به HMG تبدیل می شود و تولید (+)(R)-HMG CoA را افزایش می دهد.

یک خانواده از داروها تحت عنوان استاتین ها^۱ دریافت که برای کاهش میزان کلسترول بلاسمایی مورد استفاده قرار می گیرند. استاتین ها (برای مثال، لوو استاتین^۲، پراواستاتین^۳،



شکل ۳۱-۱۸ واکنش HMG-CoA ردوکتاز.

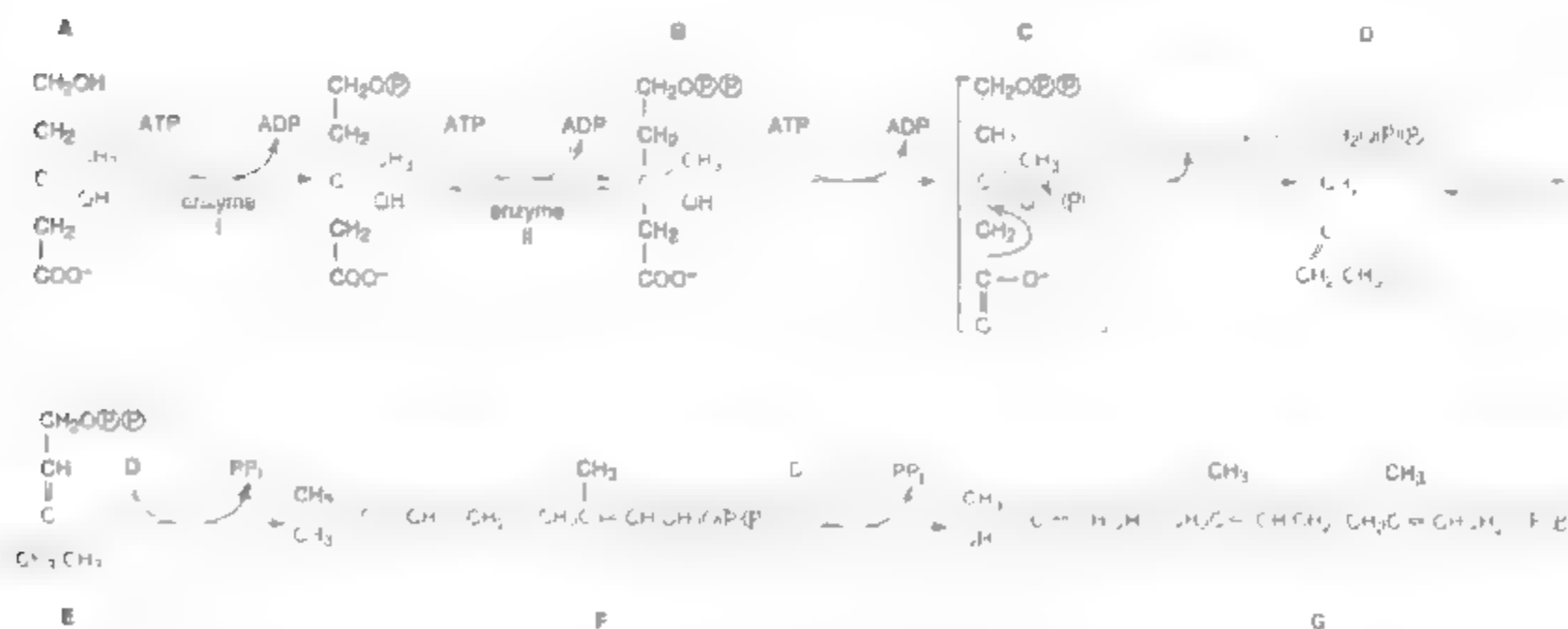
هیدرواستاتین^۱، سری‌واستاتین^۲، اتورواستاتین^۳، سیمواستاتین^۴ فعالیت HMG-CoA ردوکتاز را به خصوص در کبد مهار نموده و معمولاً سبب کاهش میزان کل کسترول و LDL کسترول پلاسما می‌شود تا ۵۰٪ می‌شود.

اسید موالونیک پیش‌سازی برای فارنسیل پیروفسفات

واکنش‌هایی که موالونات را به فارنسیل پیروفسفات تبدیل می‌کند، در شکل ۱۸-۳۲ خلاصه شده‌اند. انتقال مرحله به مرحله گروه فسفات انتهایی از دو مولکول ATP به موالونات (A) جهت تولید ۵-پیروفسوموالونات (B) توسط موالونات کیناز (ترم I) و فسوموالونات کیناز (انزیم II) کاتالیز می‌شود. دکربوکسیلاسیون ۵-پیروفسوموالونات توسط پیروفسوموالونات دکربوکسیلاز همراه با تولید ۳-ایروپتیل پیروفسفات (D) می‌باشد. در این واکنش دسته به ATP، تولید ADP، P_i و CO_2 می‌شود معقدی که دکربوکسیلاسیون - دهیدراتاسیون از طریق ترکیب واسطه ۳-فسوموالونات ۵-پیروفسفات (C) پیشرفت می‌کند. ایروپتیل پیروفسفات طی یک واکنش برگشت پذیر توسط ایروپتیل پیروفسفات ایرومرار به ایرومر آلیلی خود، یعنی ۳-دی‌متیل الیل پیروفسفات (E)، تبدیل می‌شود. ترکیب ۳-دی‌متیل-آلیل پیروفسفات (E) و ۳-ایروپتیل پیروفسفات (D) همراه با تولید ۳-ایروپتیل پیروفسفات (F) می‌شود.



ترکیب مرحله به مرحله و جداگانه واکنش‌ها در شکل ۱۸-۳۳ خلاصه شده است. ۱۵ کربسه (G) توسط آنزیم سیتوزولی پریل ترانسفراز تحت عنوان ژوانیل ترانسفراز کاتالیز می‌گردد.



شکل ۱۸-۳۲ تشکیل فارنسیل پیروفسفات (F) از موالونات (A). خطوط نقطه چین ملوک‌ها را به واحدهای مشتق از ایروپتیل تقسیم می‌کند. D عبارتست از ۳-ایروپتیل پیروفسفات.

1 Fluvastatin

2 Cerivastatin

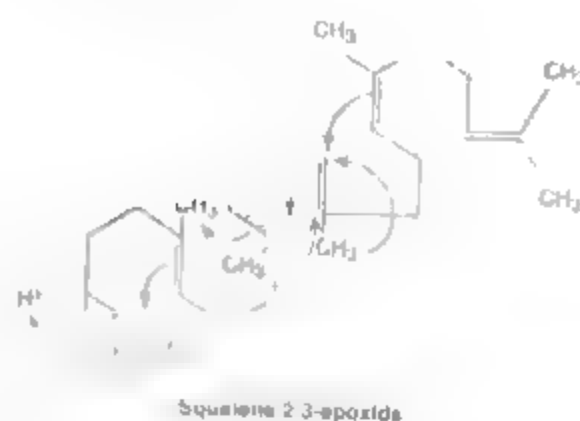
3 Atorvastatin

4 Simvastatin

حقوقی شدن با تولید اپوکسید بین کربن ۲ و کربن ۳ ایده کمسترول شروع شده و برای تولید این اپوکسید نیاز به مصرف NADPH می باشد.



هیدروکسیلاسیون در کربن ۳ سبب آغاز حقوقی شدن اسکوالن به لانوسرول می شود (شکل ۱۸-۳۵). تبدیل لانوسرول به کمسترول به سه مرحله متعدد و جدید انجام می گیرد که به خوبی شناخته شده اند. این واکنش ها عبارتند از (۱) برداشت گروه متیل متصل به کربن ۱۴، (۲) برداشت گروه متیل متصل به کربن ۴، (۳) حلقه زنی پیوند دوگانه در کربن ۸ به کربن ۵ و (۴) احداث پیوند دوگانه بین کربن ۲۴ و کربن ۲۵ در ناحیه جانبی (شکل ۱۸-۳۶).



VL1836



تبدیل اسکوالن ۳۲ اپوکسید به لانوسرول

لیپوپروتئین های پلاسمایی

حوض حاوی تری آسید گلیسرول ها، کمسترول، و استرهای کمترین با اعضای بیش از میرد حلالت آنها در آب می باشد. بیپیدهای حوض از طریق قرزگیری در داخل ساختمان های ماکرومولکولی به نام لیپوپروتئین ها، به شکل محلول بگه داشته شده یا حداقل به طور کامل بخش می شوند. لیپوپروتئین های پلاسمایی متابولیسیم لیپید و بتقل لیپیدها بین بخش های مختلف می شود. لیپوپروتئین های پلاسمایی به چهار دسته تقسیم می شوند: لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) و شیلومیکرون ها. به صورت تقریبی، کربن ۱۳-۱۵ و ترکیب لیپیدی آنها در جدول ۱۵-۳ آورده شده است. تمامی آنها حاوی فسفولیپیدها و یک یا چند پروتئین به نام آپوپروتئین می باشند؛ ۱۰ آپوپروتئین معمول وجود دارد (جدول ۱-۱۸).

لیپوپروتئین ها وزیکول هایی هستند که توسط آنها کلسترول و استرهای آن به همراه تری آسید گلیسرول در داخل بدن انتقال داده می شوند. برای مثال، یکی از اعمال LDL در حوض لیپوپروتئین ها، انتقال آنها به سلول های هدف است. در حوض لیپوپروتئین ها، کلسترول و استرهای آن به سلول های هدف منتقل می شود و هورمون های استروئیدی دارند. کلسترولی که از بافت های محیطی به کبد حمل می شود و کلسترول موجود در شیلومیکرون ها ستر کلسترول کبدی را تنظیم می کند (شکل ۱۸-۳۷). برعکس، HDL به سلول های هدف منتقل می شود و کلسترول را از سلول های هدف به کبد منتقل می کند. به همین ترتیب، VLDL به سلول های هدف منتقل می شود و کلسترول را از سلول های هدف به کبد منتقل می کند. به همین ترتیب، LDL به سلول های هدف منتقل می شود و کلسترول را از سلول های هدف به کبد منتقل می کند.

• Very low-density lipoproteins 5 Chylomicrons

جدول ۱۸-۱: آپوپروتئین‌های مربوط به لیپوپروتئین‌های انسانی

نوع لیپوپروتئین	غلظت پلاسمای		آپوپروتئین
	($g L^{-1}$)	وزن مولکولی	
Chylomicrons, HDL	۱۰-۱۲	۲۸,۰۰۰	ApoA-I
Chylomicrons, HDL	۰.۳-۰.۵	۱۷,۰۰۰	ApoA-II
Chylomicrons, HDL	۰.۱۵-۰.۱۶	۴۶,۰۰۰	ApoA-IV
Chylomicrons	۰.۰۳-۰.۰۵	۲۶۴,۰۰۰	ApoB-48
VLDL, IDL, LDL	۰.۷-۱.۰	۵۱۲,۰۰۰	ApoB-100
Chylomicrons, VLDL, HDL	۰.۰۴-۰.۰۶	۷,۰۰۰	ApoC-I
Chylomicrons, VLDL, HDL	۰.۰۳-۰.۰۵	۹,۰۰۰	ApoC-II
Chylomicrons, VLDL, HDL	۰.۱۲-۰.۱۴	۹,۰۰۰	ApoC-III
HDL	۰.۰۶-۰.۰۷	۳۳,۰۰۰	ApoD
Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	۰.۰۳-۰.۰۵	۳۸,۰۰۰	ApoE

عروقی متصل می‌باشد و تری‌آسیل‌گیسرول‌های موجود در VLDL و شیلومیکرون را هیدرولیز می‌کند. این - به توسط آپوپروتئین C-II (آپو C-II) و توسط هپاتین آزاد شده ز ماست سل‌ها و سلول‌های سیستم ماکروفاژ ریکولوئیدوتیال فعال می‌شود سپس لیپیدهای ترشح شده توسط سلول‌ها در مجرای ماست سل‌ها و سلول‌های ماکروفاژ به صورت کسیداسیون اکسیده شوند، در داخل مسلولیپیدها برای همایش عشاء قرار داده شوند، و یا به صورت تری‌آسیل‌گیسرول‌ها در داخل سلول‌های چربی ذخیره شوند. این اسیدهای چرب در عدد پستانی وارد شیر می‌شوند. هیدرولیز تری‌آسیل‌گیسرول‌ها همچنین منجر به آزادسازی مسلولیپیدها، کسترول آزاد و آپولیپوپروتئین‌های قابل تعویض موجود در لایه سطحی و انتقال آنها به سایر لیپوپروتئین‌های موجود در گردش خون، به خصوص HDL، می‌گردد. وقتی درات ششومیکرون بخش مرکزی حاوی تری‌آسیل‌گیسرول خود را از دست می‌دهند، به باقیمانده‌های ششومیکرون کوچک‌تر تبدیل می‌شوند که مقادیر بیشتر استرهای کستریل را دارند و بعد از اتصال به گیرنده‌های اختصاصی موجود در عشاءهای کبدی، بدوسیتر شده و در داخل کبد کاتابولیزه می‌شوند (شکل ۱۸-۳۷). به‌طور واضح، لیپو- ... ها ساختمان و ترکیب پویایی دارند.

کند و روده کوچک محل‌های اصلی سنتز اجزاء آپوپروتئینی می‌باشد برای مثال، آپو B-48 در روده تولید می‌شود، در حالی که آپو B-100 اساساً در سلول‌های کبدی ستر می‌شود یک کدون توقف ایجاد شده در mRNA آپو B در داخل روده سب خاتمه ترجمه ۴۸، کل طول این مولکول mRNA می‌شود. آپو B-48 طی دوره هضم چربی ستر شده و صرف تولید شیلومیکرون‌ها می‌شود آپو B-100 برای تولید VLDL مصرف می‌شود. اسیدهای

HDL اساساً در کبد و به میزان کمتر در روده ستر می شود و یک فعالیت بی همتا از نظر دارد که دحیره اپو E و اپو C-II می باشد؛ اپو C-II فعال کننده لیپوپروتئین لیپاز است. HDL به صورت لیپوپروتئین A-I فاقد فسفولیپید و تری اسیل گلیسرول ترشح می شود. HDL تبادل لیپوپروتئین ها و لیپیدها بین لیپوپروتئین های مختلف را در خون تنظیم می کند. ذرات HDL اپو E و اپو C-II را به ذرات شبومیکرون و VLDL می دهند. وقتی تری اسیل گلیسرول ها به طور وسیعی در ذرات شبومیکرون و VLDL هیدرولیز شدند، بین لیپوپروتئین ها به ترتیب به LDL و باقیمانده های شبومیکرون تغییر کرده و اپو E و اپو C-II به HDL برگردانده می شوند (شکل ۳۷-۱۸).

HDL همچنین در برداشت کلسترول اضافی از سلول ها و انتقال آن به کبد جهت دفع به صورت کلسترول و املاح صفراوی نقش دارد. این پدیده را انتقال معکوس کلسترول^۱ گویند (شکل ۳۸-۱۸). این کلسترول اراد (غیر ستر بهیه) است که به راحتی بین لیپوپروتئین ها و غشاء پلاسمایی سلول ها تبادل می شود. انتقال کلسترول اراد از غشاء پلاسمایی به اپو A-I با یک نوع HDL فقیر از لیپید که منجر به تولید HDL pre- β یا HDL نارس می شود، به واسطه یک انتقال دهنده غشایی به نام انتقال دهنده حاوی کاست اتصال به ATP^۲ (ABCA1) انجام می شود. ABCA1 همچنین فسفولیپیدها را همراه با کلسترول اراد، از غشاء به HDL ناارسا انتقال داده تا تولید HDL3 گردد. عدم وجود انتقال دهنده ABCA1 منجر به کمبود HDL و افزایش خطر بیماری های قلبی عروسی می شود.

کلسترول توسط لیسین کلسترول آسیل ترانسفراز^۳ (LCAT) مرتبط با HDL استر بهیه می شود. این واکنش که به راحتی قابل برگشت است (شکل ۳۹-۱۸)، اسید چرب را از موقعیت sn-2 فسفاتیدیل کولین به ۳ هیدروکسیل کلسترول انتقال می دهد. LCAT عمدتاً توسط کبد تولید شده، به شکل متصل به HDL در پلاسما وجود دارد، و توسط حره اپو A-I موجود در HDL فعال می شود. استر کلسترول تولیدی در واکنش LCAT به کمک CETP مرتبط با ذره HDL به VLDL و LDL انتقال داده شده و به ناهائ توسط کبد برداشت می گردد. یک پروتئین انتقالی فسفولیپید^۴ (PLTP) انتقال لیپیدها، به خصوص فسفولیپیدها، بین لیپوپروتئین ها را کاتالیز می کند. با هیدرولیز تری اسیل گلیسرول که توسط LpL کاتالیز می شود، هر دو ذره شبومیکرون و VLDL کوچک تر می گردند؛ PLTP فسفولیپید اضافی را از سطح این ذرات برداشت نموده و آنها را به HDL انتقال می دهد. بدین ترتیب سوستری برای واکنش LCAT در انتقال معکوس کلسترول فراهم می گردد. تحریر HDL در کبد و به دنبال آن برداشت استرهای کلسترول به واسطه یک

۱. این قسمت بر اساس متن اصلی کتاب ترجمه شده است، ولی به نظر می رسد به ترتیب به باقیمانده های شبومیکرون و IDL صحیح می باشد. شکل ۳۷-۱۸ را ببینید.

2 Reverse cholesterol transfer

3 Nascent

4 ATP binding cassette transporter

5. Tangier disease

۶ Lecithin cholesterol acyl transferase

7 Phospholipid transfer protein



درمان هیپرکلسترولمی

بسیاری از صاحب‌بطران عرب‌الگری افراد بدون علامت را با اندازه‌گیری کلسترول پلاسمایی توصیه می‌کند. میزان کمتر از 200 mg/dL مناسب بوده و مقادیر بیش از 240 mg/dL نیاز به اناپیر لیپو-پروتئین‌ها، به خصوص اندوگیری LDL کلسترول دارد. کاهش LDL-کلسترول بستگی به محدودیت غذایی کلسترول به میزان کمتر از 300 mg در روز، محدودیت مصرف کالری برای حفظ وزن مطلوب بدن و محدودیت مصرف کل چربی به کمتر از ۳۰٪ کل کالری مصرفی دارد. حدود دو سوم چربی می‌بایست از نوع غیراشباع با یک یا چند پیوند دوگانه باشد. خط دوم درمان، با استفاده از دارو می‌باشد. کلستریمین^۱ و کستینول^۲ داروهای املاح صفراوی هستند که دفع املاح صفراوی را افزایش می‌دهند که سبب افزایش سطح کندی ویرتالیست LDL توسط کندی می‌گردد. لووستانین^۳ از طریق مهارت HMG CoA ردوکتاز، ستر داخل کلسترول را کاهش داده و برداشت LDL از طریق گیرنده LDL را تحریک می‌کند. گاهی برای هیپرلیپیدمی شدید ترکیبی از لووستانین و کستینامین مورد استفاده قرار می‌گیرد.

- 1 Cholestyramine
- 2 Colestipol



شکل ۱۸-۴۱ ساختمان اسید کولانیک

توسط سلول‌های کندی برداشت می‌شود. به اسیدهای صفراوی متابولیزه شده و به داخل صفر ترشح می‌گردد. با مستقیماً به شکل کلسترول به داخل صفر آزاد می‌شود. گیرنده LDL یک گلیکوپروتئین تک-رئجیر است، چندین جهش در ژن این گیرنده با هیپرکلسترولمی خانوادگی در ارتباط است. این گیرنده یکبار از عرض عشاء پلاسمایی عبور کرده و انتهای کروموسل آن به سمت سینوپلاسمی - سی میسوی آن که به پرو B-100 و E اتصال می‌یابد، به فضای خارج سلولی منتقل می‌شود.

بسیار پس از کلسترول پلاسمایی، به خصوص LDL کلسترول و حصه و سکنه فسی منجر به ستاده از ریهات‌های رزمی و ریهات‌های درمانی برای کاهش کلسترول خون شده است. ارتباط بالینی ۳-۱۸، بیمار مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی (ژنتیکی) از اتروسکروز تسریع شده ریح می‌برد. ارتباط بالینی ۴-۱۸، در اکثر مورد، تحت عون گیرنده صفی، کمبود گیرنده وصفه LDL وجود دارد. برای ال‌های جهش‌یافته پروتئین گیرنده LDL کمی را تولید می‌کند و با اتصال و تولید می‌کند. در مورد دیگر، گیرنده صفی می‌شود و به طور طبیعی به سطح سینون فعال داده می‌شود، ولی یک جایگزینی اسید آمینه‌ای یا تغییر دیگری در ساختمان اول، اثرات سوء بر اتصال به LDL می‌گذارد. در نتیجه، یا LDL به سلول اتصال نمی‌یابد و یا این اتصال کم است. ستر کلسترول مهار نشده و میزان کلسترول خون بالا می‌رود. در نتیجه، خطر بیماری قلبی-عروقی افزایش می‌یابد. در گروه دیگر، گیرنده LDL وجود دارد ولی به دلیل نقص در انتهای کروموسل داخل سینوپلاسمی نمی‌تواند کمپلکس گیرنده LDL-LDL را به داخل سلول بکشد. در بافت‌های تخصص‌یافته‌ای نظیر کورتکس آدرنال و تخمدان‌ها، کلسترول مشتق از LDL پیش‌ساز برای به ترتیب هورمون‌های استروئیدی نظیر کورتیزول و استرادیول است. در کبد، کلسترول استخراج‌شده از LDL و HDL به املاح صفراوی تبدیل می‌شود که در هضم چربی روده‌ای نقش دارند.

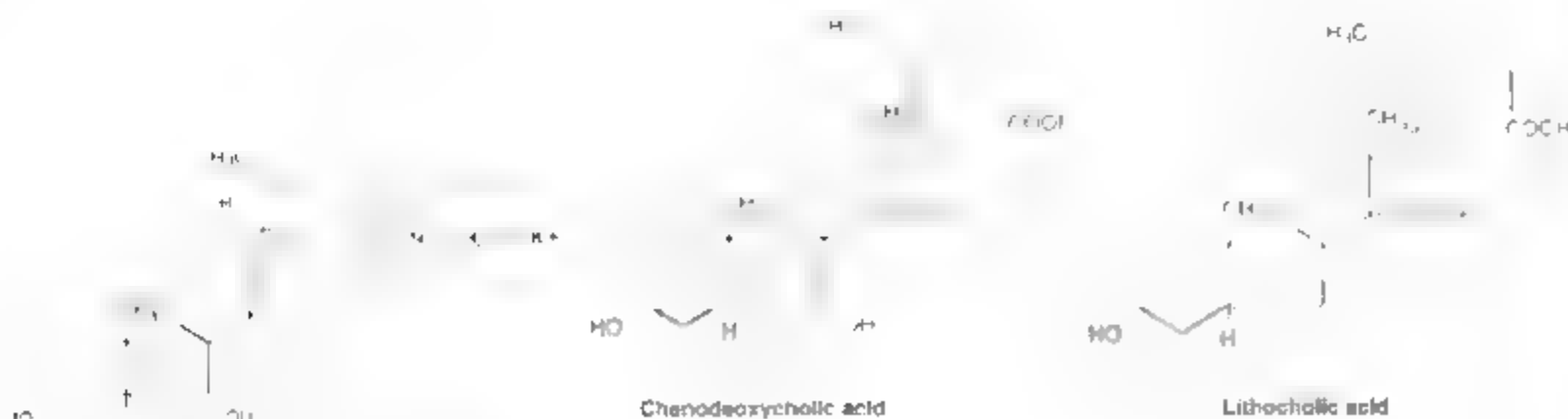
کلسترول اساساً به صورت اسیدهای صفراوی دفع می‌شود

اسیدهای صفراوی محصولات متابولیسم کلسترول هستند. اسیدهای صفراوی اولیه در سلول‌های کندی از کلسترول ستر می‌شوند. اسیدهای صفراوی مشتقات اسید کولانیک هستند (شکل ۱۸-۴۱) اسید کولیک و اسید گوداکسی کولیک (شکل ۱۸-۴۲) ترکیبات ۲۴ کرینه حاوی به ترتیب سه و دو گروه هیدروکسیل، و یک ریحیر جایی ۵ کربنه منتهی به CH_2COOH است (لذا به آنها املاح صفراوی گفته می‌شود) می‌باشند. این گروه کروموسیل اغلب از طریق پیوند آمیدی با گلیسین (CH_2COOH) یا تورس ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$) (شکل ۱۸-۴۳) کوپروگه شده و به ترتیب تولید اسید گلیکوکولیک و اسید توروکولیک می‌کند.

آترواسکلروز

آترواسکلروز علت اصلی مرگ در کشورهای صنعتی غربی است. خطر ایجاد آترواسکلروز با میزان پلاسمایی LDL-کلسترول ارتباط مستقیم و با میزان پلاسمایی HDL-کلسترول ارتباط معکوس دارد. این موضوع نشان می‌دهد که چرا اولی را کلسترول «بد» و دومی را کلسترول «خوب» می‌گویند، گرچه از نظر شیمیایی تفاوتی بین آنها وجود ندارد. در آترواسکلروز دیواره شریانی حاوی استرهای کلستریل تجمع یافته در سلول‌های مشتق از رده موسبست-۱ ماکروفاژ است. تکثیر سلول عصبه صاف و فیروز بیر وجود دارد. مهاجری تبدیلی مهاجرت موسبست‌های خون به زیر آندوتلیوم شریانی می‌باشد. سپس این سلول‌ها به ماکروفاژها نمایز یافته و استرهای کلستریل مشتق از LDL پلاسمایی را در خود جمع می‌کند. مقداری از LDL ممکن است از طریق

مسیرهایی برداشت شود که یار به گیرنده LDL-اند رید برای مثال، گیرنده‌هایی وجود دارند که با LDL استیل یا LDL کمپلکس با دکسترون سولفات را برداشت می‌کنند. گرچه این مسیر توسط محتوای کلسترون سلولی تنظیم نمی‌شود. تحریک ریبندونیم صحر به تجمع پلاکتی در سطح آندوتلیال و آزادسازی مینوژل‌های مشتق از پلاکت، نظیر فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) می‌گردد که رشد سلول عصبه صاف را تحریک می‌کند. مرگ سلول‌های جری صحر به رسوب پیید در سلول و فیروز می‌شود. نتیجه پلاک‌های اترواسکرونیک است که رگ حویی را باریک نموده و سبب تولید تروموس می‌شود که خود در مهارکتوس میوکارد (حمله قلبی) همکاری می‌کند.



ساختار اسید کلنکوگولیک یک اسید صفراوی کوبزوجه شکل ۴۳ ۱۸

ساختارهای مربوط به برخی اسیدهای صفراوی متداول. شکل ۴۲ ۱۸

میکروارگانیسم‌های موجود در روده، اسیدهای صفراوی اولیه را به اسیدهای صفراوی ثانویه تغییر می‌دهند. اسید داکسی‌کولیک و اسید لیتوکولیک با برداشت یک گروه هیدروکسیل به ترتیب از اسید کولیک و اسید کوداکسی‌کولیک حاصل می‌شوند (شکل ۱۸-۴۲) را ببینید. تغییرات مورد نیاز برای تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی عبارتند از:

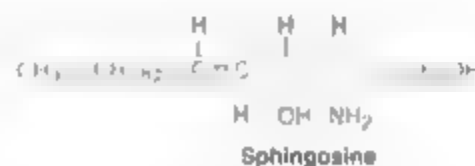
۱. ایزومریزاسیون گروه $3\beta\text{-OH}$ ، (۲) احیاء پیوند دوگانه کربن ۵، (۳) قراردادن گروه‌های هیدروکسیل در کربن ۷ (اسید کمودکسی‌کولیک) یا در موقعیت‌های کربن ۷ و کربن ۱۲ (اسید کولیک)، و (۴) حذف سه کربن انتهایی رنجبر جانی به صورت گروه پروپیل و تبدیل ترکیب ۲۷ کربنه به ترکیب ۲۴ کربنه همراه با تبدیل کربن ۲۴ به یک اسید کربوکسیلیک. اسیدهای صفراوی به داخل صفرا ترشح، در داخل کیسه صفرا ذخیره، و سپس به داخل روده کوچک ترشح می‌شوند. تولید کندی اسیدهای صفراوی برای رفع بیماری‌های فیبولوزیک کافی نیست و بدن وابسته به گردش روده‌ای - کندی است که روزه چند بار اسیدهای صفراوی را از روده به کبد برمی‌گرداند.

۱۸-۴ • اسفنگولیپیدها

سبب اسفنگورین

اسفنگولیپیدها لیپیدهای مرکبی هستند که در ساختمان آنها استر الکل زنجیر بلند اسفنگورین (۴-اسفگنین^۱ یا ترانس-۳،۱-دی‌هیدروکسی-۲-آمینو-۴-اکتادکن^۲) وجود دارد (شکل ۱۸-۴۴). اسفگورین دو اتم کربن نامتوازن (کربن‌های ۲ و ۳) دارد؛ از میان چهار ایزومر بوری ممکن، شکل D-اریترو، شکل طبیعی اسفگورین است. پیوند دوگانه کونفیکوراسیون ترانس دارد. گروه الکل نوع اول در کربن ۱ یک مرکز بوکنوفیلی است که در گلیکواسفگو-لیپیدها به فندها اتصال دارد. گروه آمینوی کربن ۲ همیشه متصل به یک اسید چرب رنجبر بلند (معمولاً ۲۰ تا ۲۶ کربنه) با اتصال آمیدی در سرآمیدها می‌باشد. الکل دوم در کربن ۳ همیشه آزاد است. به شباهت ساختمانی این قسمت و ملکول اسفگورین با بخش گلیسرولی تری‌آسیل گلیسرول‌ها توجه کنید (شکل ۱۸-۴۴).

اسفنگولیپیدها در خون و غشاء‌های پلاسمایی تقریباً تمامی سبب‌ها وجود دارند. بیشترین غلظت‌ها در ماده سفید میستیم عصبی مرکزی یافت می‌شود.

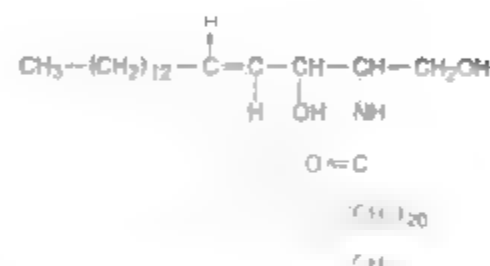
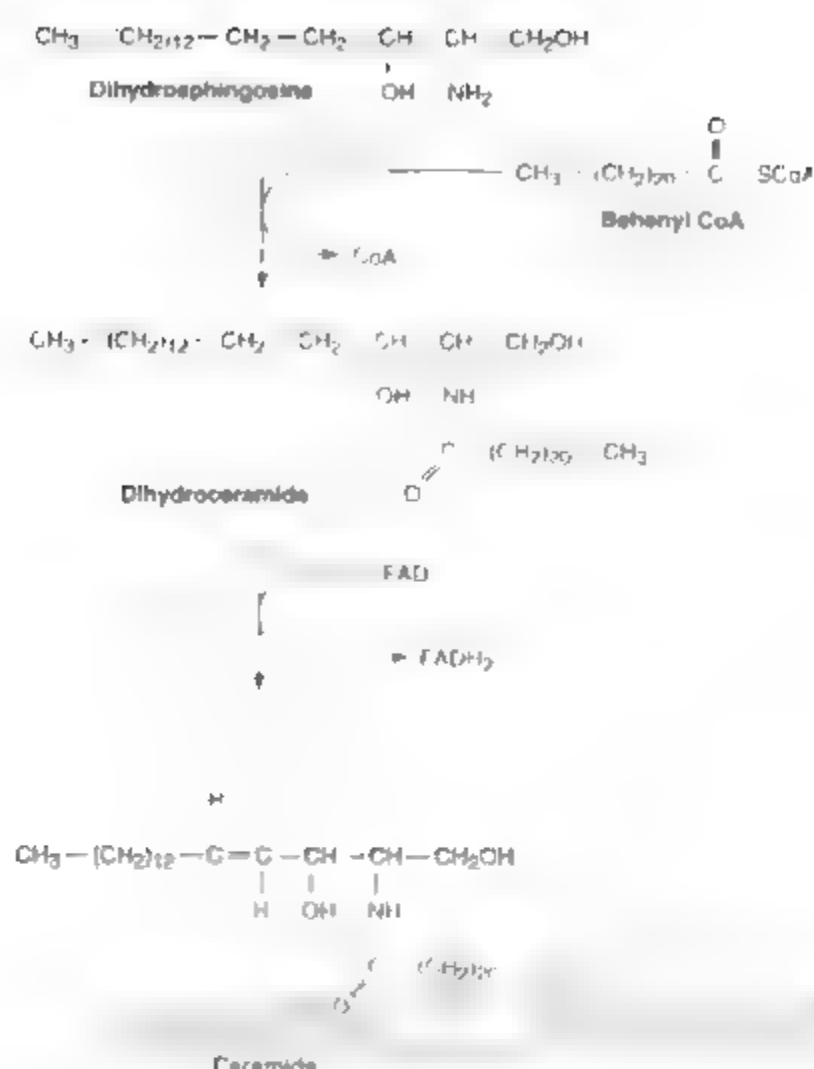


شکل ۱۸-۴۴ مقایسه ساختمان گلیسرول و اسفگورین (ترانس-۳،۱-دی‌هیدروکسی-۲-آمینو-۴-اکتادکن).

1. Sphingene

2. Trans-1,3-dihydroxy-2-amino-4-octadecene

شکل ۴۷ ۱۸ ساختمان یک سرامید (N-آسیل اسفنگوزین).



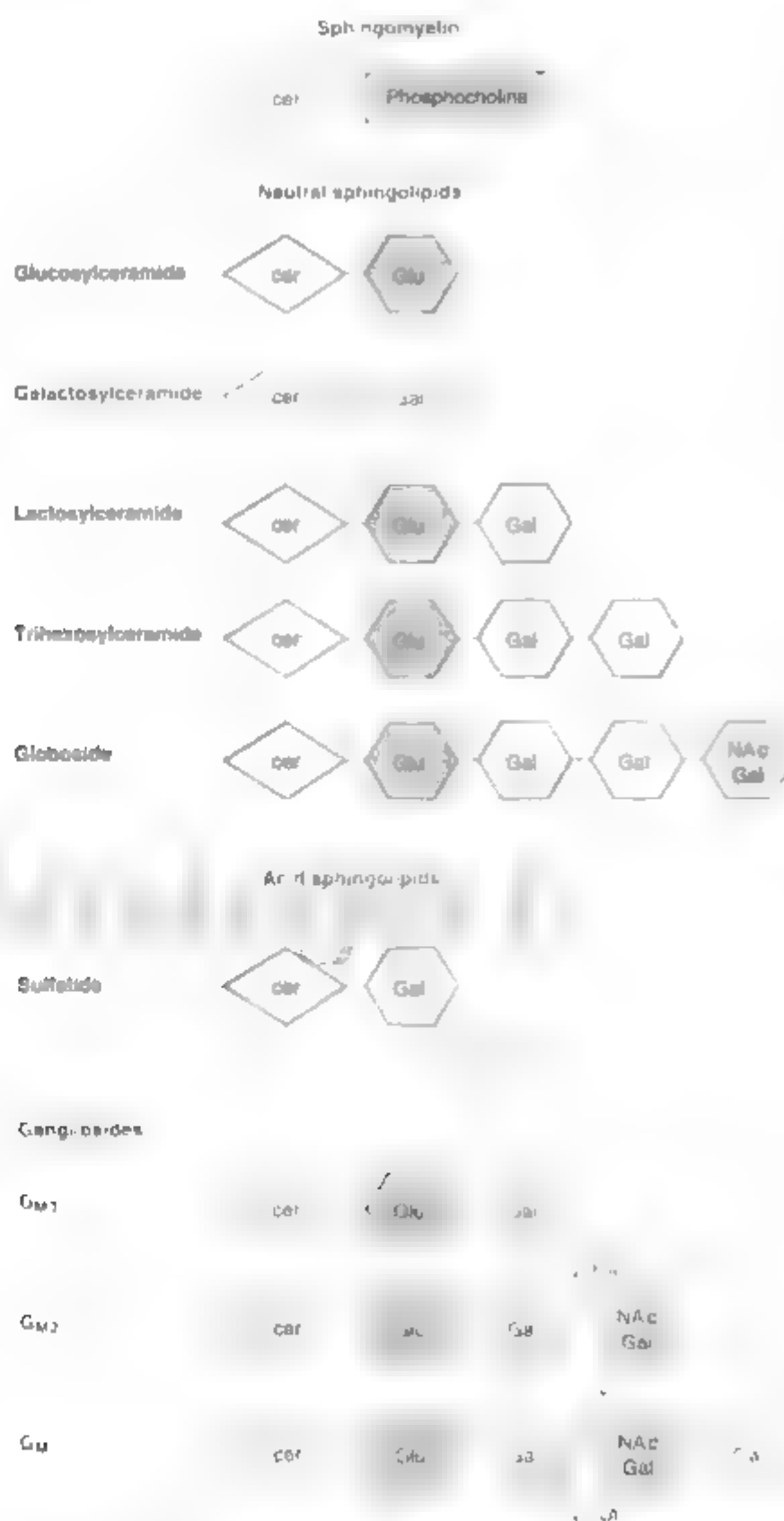
۴۸ تولید سرامید از دی هیدرو سفنگوزین

اسفنگومیلین یک فسفولیپید حاوی فسفر است.

اسفنگومیلین به عنوان یک جزء اصلی غشاء بافت عصبی، یک فسفولیپید می باشد. از آنجایی که این سرامید فسفولیپید یک باز معی و یک باز مثبت دارد، در pH فیزیولوژیک حتمی می باشد (شکل ۵۰ ۱۸) معمول ترین اسیدهای حزب موجود در اسفنگومیلین شامل اسیدهای پالمیک (۱۶:۰)، ستاریک (۱۸:۰)، لیکوسرک (۲۴:۰)، و پرومیک (۲۴:۱) می باشد. اسفنگومیلین میل به علقه متشکل از سد لیکوسرک و اسد پرومیک می باشد. در حالی که فسفولیپید موجود در ماده خاکستری ستر اسد ستاریک دارد تجمع بیش از حد فسفولیپید در سهای بیم پیک دیده می شود. تبدیل سرامید به اسفنگومیلین توسط فسفولیپید ستار منظم انتد یک بخش فسفولیپیدی از فسفولیپید کوس (لپسین) می باشد (شکل ۵۱ ۱۸).

گلیکواسفنگولیپیدها معمولاً حاوی ۷ تا ۱۲ قند یا ۲ تا ۴ قند هستند.

کلاس های گلیکواسفنگولیپیدی اصلی شامل سروریدها، سولفاتیدها، گلیپوریدها و گلیکوسریدها می باشد. در گلیکولیپیدها، گروه سر قصبی متصل به اسفنگوزین یک متکول قلبی است.



شکل ۱۸-۴۹ ساختمان برخی اسفنگولیپیدهای متداول به صورت دیاگرامی. Cer، سرامید؛ Glc، گلوکز؛ Gal، گالاکتوز؛ NAcGal، استیل گالاکتورآمین؛ و NANA، استیل نورامینیک اسید (اسید سیالیک)

سربروزیدها گلیکوریل سرامید هستند.

سربروزیدها شامل سرامید موهگروزیدها هستند معمول ترین آنها شامل گالاکتوسربروزید و گلوکوسربروزید می باشد. رژه سربروزید معمولاً اشاره به گالاکتوسربروزید دارد که گالاکتولید



شکل ۱۸-۵۴ استر گالاکتو- و گلوکوسربروزیدها

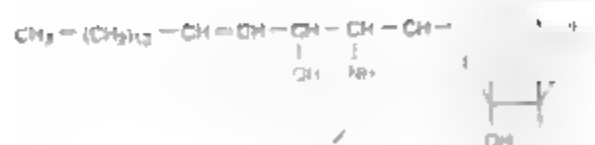
سر گلوکوسربروزید با گلوکوزیلایسیون اسمگورین توسط گلوکوزیل ترانسفرار



و بعد آن ن اسفلاسیون جری انجام می شود

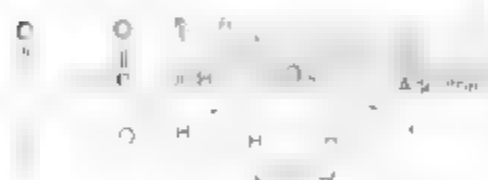


سولفاتید یک استر اسید سولفوریک با گالاکتوسربروزید است



شکل ۱۸-۵۵ ساختمان گالاکتوسربروزید سولفات (سولفاتید)

سولفاتید با سولفونگالاکتوسربروزید، یک استر اسید سولفوریک گالاکتوسربروزید می باشد که لاکتوسربروزید ۳- سولفات سولفولید اصلی معر است که حدود ۱۵٪ لیپیدهای ماده معد را تشکیل می دهد (شکل ۱۸-۵۵). سولفاتید توسط سولفوترانسفرار از گالاکتوسربروزید و ۳' - فسفودنورین ۵' - فسفوسولفات (PAPS) ستر می شود.



۱۰- PAPS در سولفاتید ۵۷-۱۸

در سیستم عصبی مرکزی تجمع می یابد.

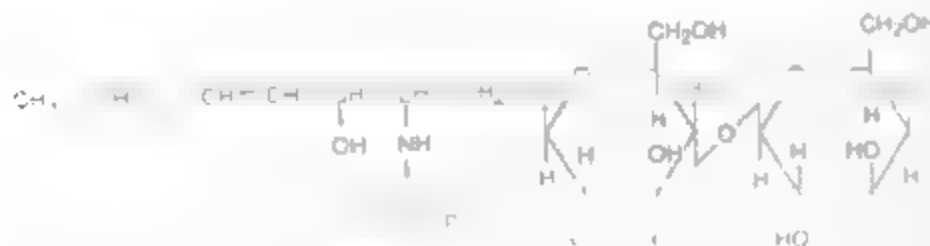
گلوبوزیدها سرامید اولیگوساکاریدها هستند

گلوبوزیدها سرامید اولیگوساکاریدها هستند که در سیستم عصبی مرکزی تجمع می یابند.

هستند لاکتوزیل سرامید در عشاء اریتروسیتی وجود دارد (شکل ۱۸-۵۷). گلوبوزید برجسته دیگر سیستم عصبی شامل سرامید تری هگروزید یا سرامید گالاکتوزیل لاکتوزید، $\text{ceramide} \cdot \beta\text{-glc}(4 \rightarrow 1) \cdot \beta\text{-gal}(4 \rightarrow 1) \cdot \alpha\text{-gal}$ می باشد. به ریشه گالاکتوز انتهایی این

مسئله بیماری ویری تجمع می یابد که ناشی از کمبود α -گلوکوریداز A لیروزومی است

شکل ۱۸-۵۷ ساختمان لاکتوزیل سرامید
(Ceramide β gal 4 \rightarrow 1) β gal)

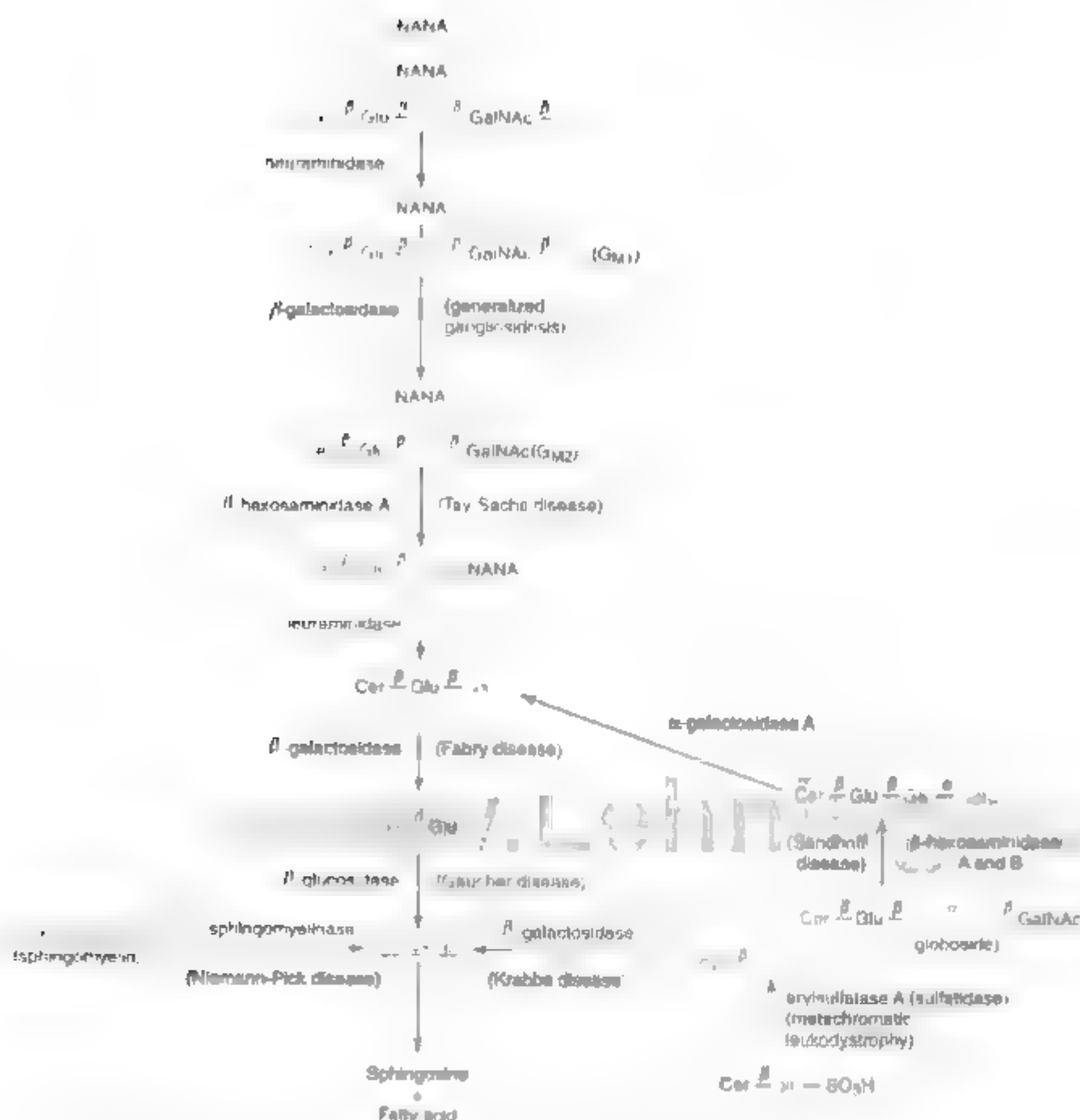


جدول ۱۸-۲ • ساختمان برخی گانگلیوریدهای متداول

نام رمز	ساختمان شیمیایی
G_{M1}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \\ \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{M2}	$\begin{array}{c} \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 2 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \\ \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{M1}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \\ \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{D1a}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \alpha\text{NANA} \qquad \qquad \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{D1b}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \alpha\text{NANA} \qquad \qquad \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{M3}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \alpha\text{NANA} \qquad \qquad \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{T1b}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \alpha\text{NANA} \qquad \qquad \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{Q1b}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \alpha\text{NANA} \qquad \qquad \alpha\text{NANA} \end{array}$

ویروس‌های آنفلوآنزا اتصال یابند. گانگلیوریدها همچنین ممکن است از طریق فراهم‌سازی شاخص‌های شناسایی اختصاصی در سطح سلول، نقشی در تعاملات سلول-سلول داشته باشند.

در چندین باه‌جاری دحیره‌ی لیپید، تجمع گلیکواسفنگولیپیدهای حاوی اسید میالیک وجود دارد. دو مورد از شایع‌ترین گانگلیوریدها یا درگیری گانگلیوریدهای G_{M1} (G_{M1} گانگلیوریدور) و G_{M2} (بیماری تی-ساکن) همراه می‌باشد. G_{M1} گانگلیوریدور یک بیماری متابولیکی اتورومال مغنوب می‌باشد که با احتلال در عملکرد روانی-حرکتی، عقب



شکل ۵۹-۱۸ خلاصه‌ای از مسیرهای کاتابولیزم اسفنگولیپیدها توسط آنزیم‌های لیپورومی. بیماری‌های کمبود آنزیمی که از نظر ژنتیکی عموماً تعصب شده‌اند، در داخل پرانتز آورده شده‌اند.

ماندگی ذهنی، بزرگی کبد و طحال و مرگ طی چند روز اول زندگی مشخص می‌شود. تجمع وسیع مغزی و احتشایی G_{M1} حاصل کمبود مرحله β - گالاکتوزیداز می‌باشد.

اسفنگولیپیدورها بیماری‌های ذخیره‌ای لیپورومی هستند.

اسفنگولیپیدها در داخل لیپوروم‌های مربوط به سلول‌های فاگوسیتیک، به‌خصوص هیستوسیت‌ها یا ماکروفاژهای سیستم رتیکولوآندوتیالی تجزیه می‌شوند که در کبد، طحال و مغز استخوان وجود دارند. تجزیه با احاطه عشاء گلول‌های سفید و گلول‌های قرمزی آغ.

جدول ۳-۱۸ • بیماری‌های ذخیره‌ای اسفگولیپیدی

ناهنجاری	علامت و نشانه‌های اصلی	ماده ذخیره‌ای اصلی	کمبود آنزیمی
۱. بیماری تری-ساکس	عقب‌ماندگی ذهنی، کوری، لکه قرمز آلبوین بر روی ماکولا، مرگ بین دو تا سه سالگی	گالگلیورید (GG)	هگزوزآمینیداز A
۲. بیماری فابری	عقب‌ماندگی ذهنی، راش پوستی، نارسایی کلیه، درد در مدام تحتانی	میرامید تری هگزوزید	α -گالاکتوزیداز A
۳. بیماری پیک	برگی کبد و طحال، عقب‌ماندگی ذهنی	اسفگومیلین	اسفگومیلیناز
۴. لکودیستروفی گدازه (بیماری کراب)	عقب‌ماندگی ذهنی، عصبانیت، رنگ گریزیل به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد (متاکروماری) دیده می‌شود	سولفاتید	آریل سولفاتاز A
۵. لکودیستروفی متاکروماتیک	عقب‌ماندگی ذهنی، عصبانیت، رنگ گریزیل به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد (متاکروماری) دیده می‌شود	گالگلیورید (GG)	هگزوزآمینیداز B و A
۶. لکودیستروفی متاکروماتیک	عقب‌ماندگی ذهنی، عصبانیت، رنگ گریزیل به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد (متاکروماری) دیده می‌شود	گالگلیورید (GG)	هگزوزآمینیداز B و A
۷. لکودیستروفی متاکروماتیک	عقب‌ماندگی ذهنی، عصبانیت، رنگ گریزیل به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد (متاکروماری) دیده می‌شود	گالگلیورید (GG)	هگزوزآمینیداز B و A
۸. لکودیستروفی متاکروماتیک	عقب‌ماندگی ذهنی، عصبانیت، رنگ گریزیل به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد (متاکروماری) دیده می‌شود	گالگلیورید (GG)	هگزوزآمینیداز B و A
۹. فوکوریئوز	دژنراسیون مغز، اسپاسمی عصبه، پوست نازک	پتاهگرویدیل	α -L-فوکوریئاز

سر الگلی بیماری‌ها

1 Tay Sachs disease, 2 Gangliosidosis, 3 Galactosidosis, 4 Neuromann-Pick disease, 5 Fabry disease, 6 Hexosaminidase A deficiency, 7 Hexosaminidase B deficiency, 8 Mucopolysaccharidosis, 9 Fucosidosis

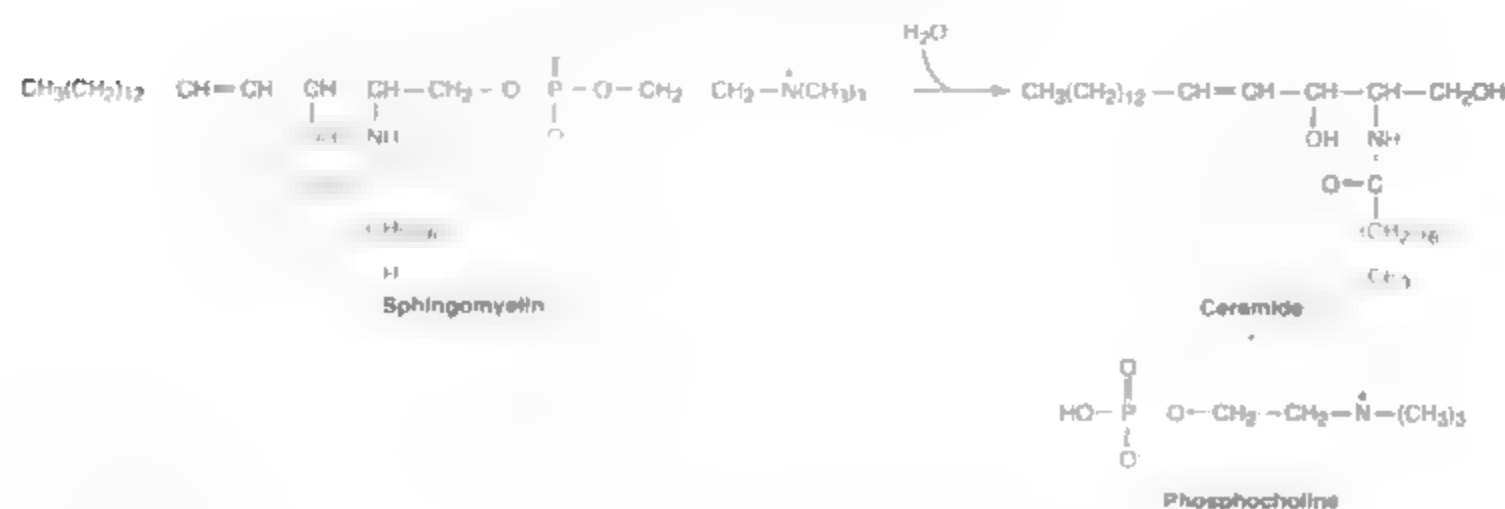
بر اساس نوع اسید فسفاتید (Cer-Glc-Gal) و (Cer-Glc-Gal-NANA) می‌توان به سه دسته تقسیم کرد: ۱. بیماری‌های ذخیره‌ای اسفگولیپیدی، ۲. بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکولیپیدی، ۳. بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوسفنگولیپیدی. در مغز، بیشتر سربروزیدها از انواع گالگلیوریدها هستند و به خصوص طی دوره نوزادی، بوسازی گالگلیوریدی وسیع می‌باشد. کاتابولیسم اسفگولیپید در شکل ۵۹-۱۸ خلاصه شده است. این مسیر یار به آنزیم‌هایی، شامل α - و β -گالاکتوزیدازها، یک β -گلوکوزیداز، یک بوروامینیداز، هگزوامیداز، فسفودی استراز اختصاصی اسفگومیلین (اسفگومیلیناز)، یک سولفات استراز (سولفاتاز)، و یک آمیداز اختصاصی سرامید (سرامیداز)، در ده که پیوندهای اختصاصی را تجزیه می‌کنند. خصوصیات مهم مسیر کاتابولیک عبارتند از: (۱) تمامی واکنش‌ها در داخل لیزوزوم‌ها انجام می‌شوند؛ (۲) آنزیم‌ها از انواع هیدرولازها هستند؛ (۳) pH مطلوب آنزیم‌ها در دامنه ۵-۳ می‌باشد؛ (۴) بیشتر آنزیم‌ها نسبتاً بیدار هستند و به صورت اپیزوم وجود دارند؛ برای مثال، هگزوزآمینیداز A (HexA) و هگزوزآمینیداز B (HexB) B. این مسیرها در بدن انسان به سه دسته تقسیم می‌شوند: ۱. بیماری‌های ذخیره‌ای اسفگولیپیدی، ۲. بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکولیپیدی، ۳. بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوسفنگولیپیدی. در هر زمان توسط واکنش‌های غیرقابل برگشت به یکدیگر تبدیل می‌شوند.

کاتابولیسم اسفنگولید به طور طبیعی به آرامی انجام شده و تمامی گلیکوسفنگولیپیدها و اسفنگومیلین به اجزاء تشکیل دهنده خود تحریر می شوند. هرچند، وقتی فعالیت یک آنزیم در مسیر به دلیل نقص ژنتیکی کاهش قابل توجهی دارد، آنگاه سوسترهای آن آنزیم تجمع یافته و در داخل لیزوزوم های بافتی رسوب می کنند که در آن کاتابولیسم اسفنگولیپید مذکور به طور طبیعی رخ می دهد. برای اکثر واکنش های موجود در شکل ۱۸-۵۹، یک کمبود آنزیمی شرح داده شده است. این ناهنجاری ها که اسفنگولیپیدوز نامیده می شوند، در جدول ۱۸-۳ خلاصه شده اند.

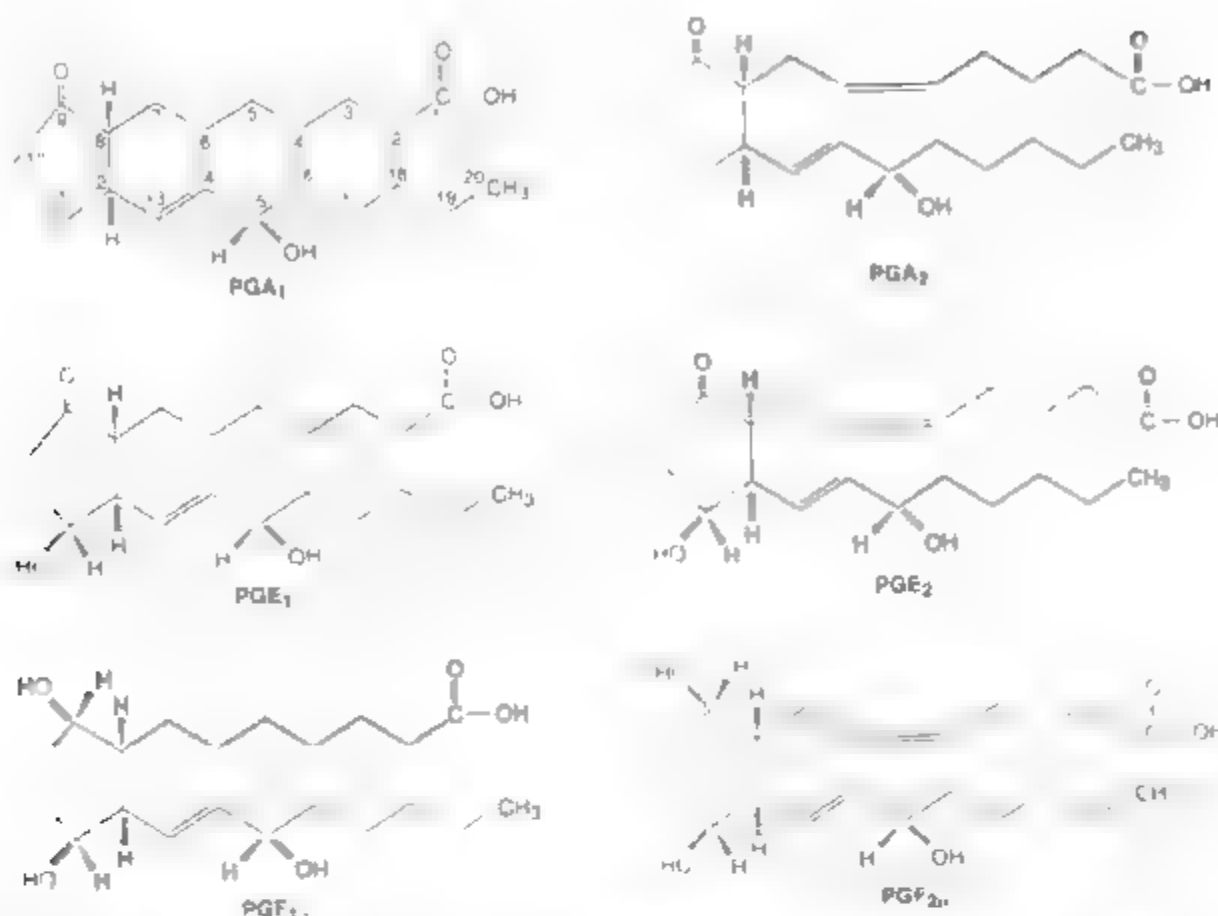
خصوصیات مشترک بیماری های دحیره ای لیپید عبارتند از: (۱) معمولاً تنها یک اسفنگولیپید در اعصاب درگیر تجمع می یابد. (۲) قسمت سرآمیدی در لیپیدهای دحیره ای محتلفی مشترک است، (۳) سرعت ستر پید تجمع یافته طبیعی می باشد، (۴) یک آنزیم کاتابولیک از دست رفته است، و (۵) کمبود آنزیمی در تمامی بافت ها وجود دارد.

آزمون های تشخیصی اسفنگولیپیدوزها

تشخیص اسفنگولیپیدوزها با بیوپسی عصب درگیر معمولاً معر استخوان، کبد، یا مغز، براساس رمیه مورفولوژیکی متکی بر ظاهر بسیار مشخص لیپید دحیره ای موجود در داخل لیزوزومها می باشد. این روش ها در بعضی موارد به تشخیص اسفنگولیپیدوزها منتهی می شود. در مواردی که کوربوسک که به طور طبیعی آنزیم مربوطه را بیان می کند، استفاده می گردد در برخی موارد (برای مثال، بیماری تی-مکس) می توان از سرم یا اشک برای تشخیص استفاده نمود. اسفنگولیپیدوزها در اکثر مورد اتورومال معنوب هستند و بیماری آنها در همورنگوت هایی مشاهده می شود که در هر دو آلل نقص دارند. با آزمون های آنزیمی می توان حاملگی و هتروزیگوت ها را مورد شناسایی قرار داد. در بیماری نیم-بیک، نیم معنوب اسفنگومیلین است (شکل ۱۸-۶۰) اسفنگومیلین.



شکل ۱۸-۶۰ واکنش اسفنگولیناز



ساختار پروستاگلاندین‌های اصلی

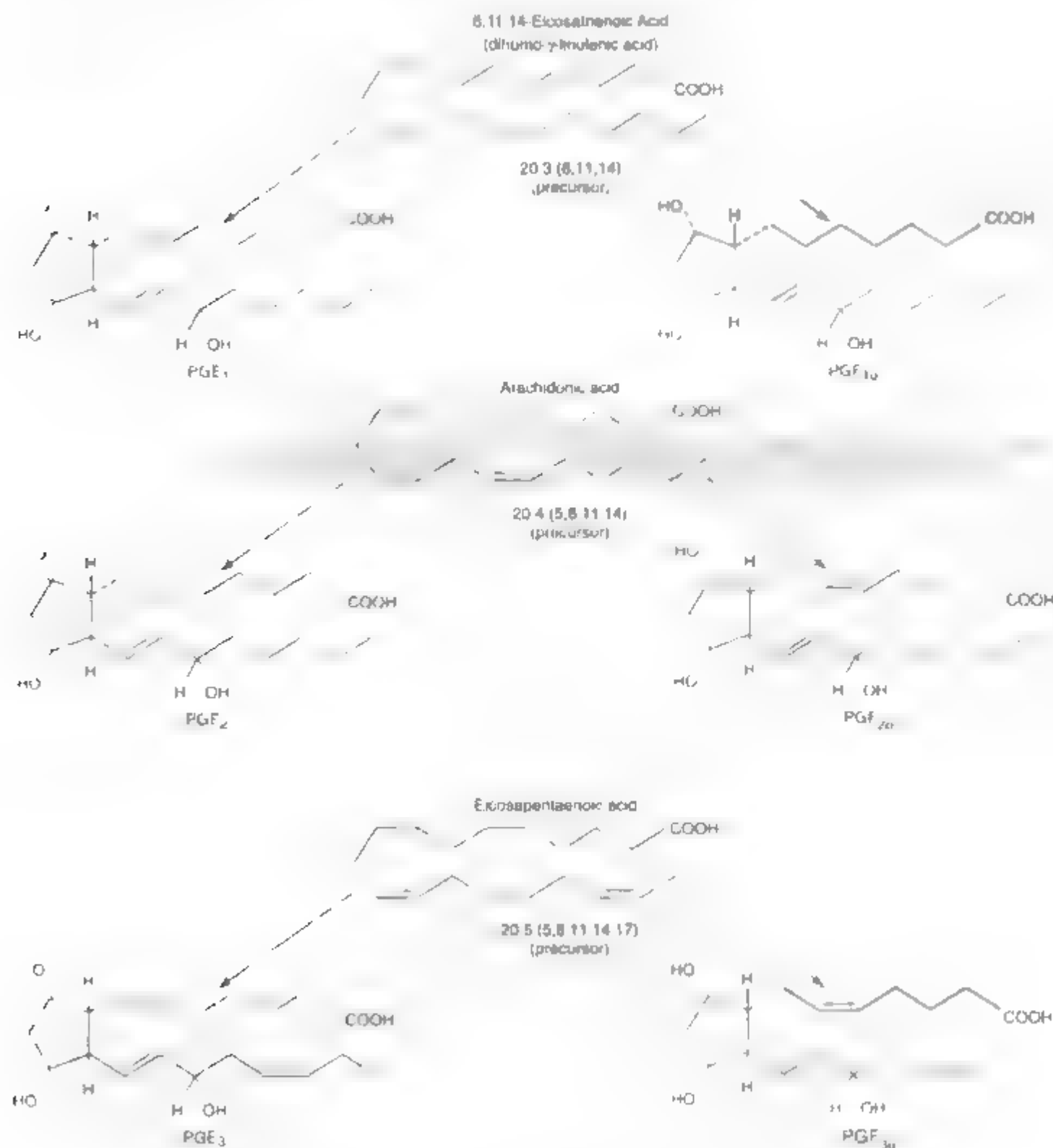
مهمترین مسیرهای متابولیکی پروستاگلاندین‌ها، سنتز پروستاگلاندین‌ها و تبدیل آن‌ها به پروستاگلاندین‌های دیگر است. پروستاگلاندین‌ها در بدن به روشی بسیار دقیق و کنترل‌شده تولید می‌شوند و در کبد به پروستاگلاندین‌های دیگر تبدیل می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در بدن به روشی بسیار دقیق و کنترل‌شده تولید می‌شوند و در کبد به پروستاگلاندین‌های دیگر تبدیل می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در بدن به روشی بسیار دقیق و کنترل‌شده تولید می‌شوند و در کبد به پروستاگلاندین‌های دیگر تبدیل می‌شوند.

سنتز پروستاگلاندین‌ها نیازمند یک سیکلواکسیژناز است

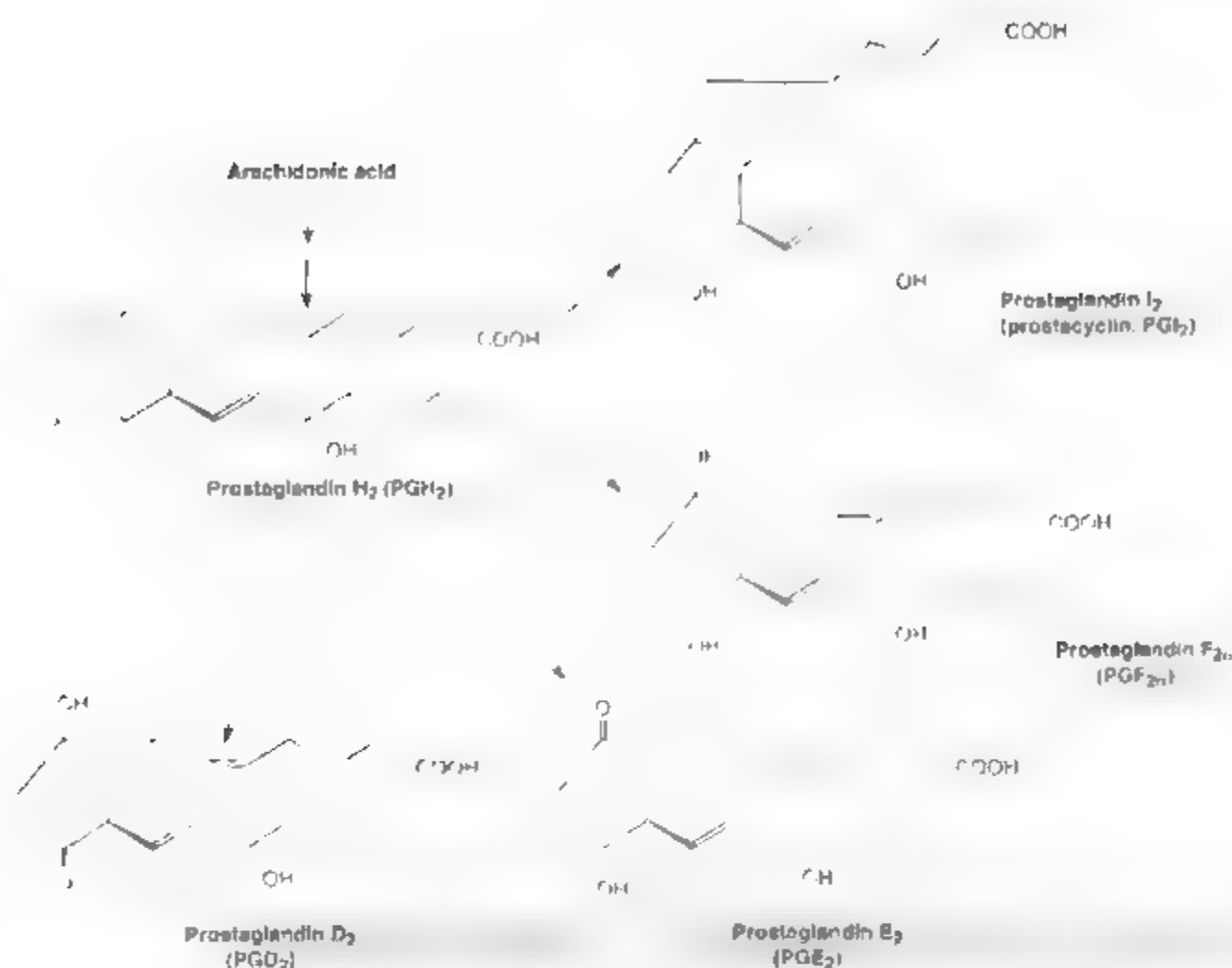
پیش‌سازهای بلا فصل پروستاگلاندین‌ها شامل اسیدهای چرب ۲۰ کربنه با چند پیوند دوگانه می‌باشد. به ندرت می‌توان به وجود این اسیدها در بدن اشاره کرد. این اسیدها در بدن به روشی بسیار دقیق و کنترل‌شده تولید می‌شوند و در کبد به پروستاگلاندین‌های دیگر تبدیل می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در بدن به روشی بسیار دقیق و کنترل‌شده تولید می‌شوند و در کبد به پروستاگلاندین‌های دیگر تبدیل می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در بدن به روشی بسیار دقیق و کنترل‌شده تولید می‌شوند و در کبد به پروستاگلاندین‌های دیگر تبدیل می‌شوند.

برای PGE_2 و PGF_{22} و اسید ایکوزاپنتانویک [۲۰:۵(۵,۸,۱۱,۱۴,۱۷)]
برای PGE_3 و PGF_{33} می باشد (شکل ۶۴ ۱۸)

پروستاگلاندین های سری ۲ و ۳ سید ارسیدویک منو می شوند. پروستاگلاندین های اصلی موجود در انسان هستند و بیشترین اهمیت بیولوژیکی را دارند. اسید ارسیدویک با عمل فسفولیپاز A_2 در فسفولیپیدهای غشایی آزاد می شود. این مرحله محدودکننده-



شکل ۶۴ ۱۸ مسیر پروستاگلاندین های E و F از پیش سازهای اسید چرب.

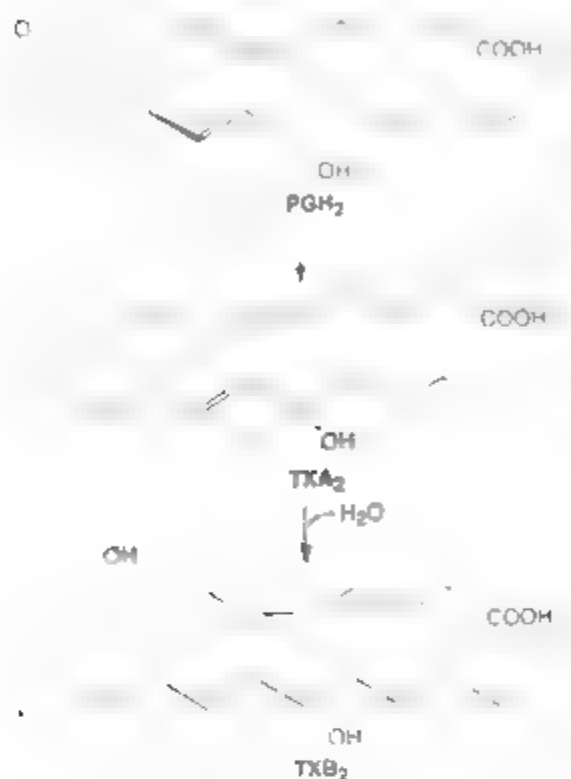


شکل ۶۷-۱۸ راه‌های اصلی پیوسته پروستاگلاندین‌ها.

دو شکل میکرواکسیژناز (COX) یا پروستاگلاندین G/H ستر (PGS) وجود دارد. COX-1 یا PGS-1، یک آنزیم دائمی مخاط معده، پلاکت‌ها، آندوتلیوم عروقی، و کلیه است. COX-2 یا PGS-2 یک آنزیم قابل القاء است که در پاسخ به التهاب تولید می‌شود. هر دوی این پروستاگلاندین‌ها، همودیر هستند. هر دو ریبواحد دوم‌های PG هیدروپراکسیداری و میکرواکسیژناری دارند و این دو مرکز کاتالیتیک در نزدیکی یکدیگر قرار دارند. دومن سومی، دومن اتصال به غشاء، نیز وجود دارد که از طریق آن آنزیم به شبکه آندوپلاسمی اتصال می‌یابد. COX-2 اساساً در ماکروفاژها و منوسیت‌های فعال‌شده توسط فاکتور فعال‌کننده پلاکتی^۱ (PAF)، اینترلوکین-۱، بالیوپلی ساکارید (LPS) باکتریایی، و همچنین در سلول‌های عضله صاف، سلول‌های آندوتلیال و اپی‌تلیال، و نورون‌ها بیان می‌شود. القاء COX-2 توسط گدوکوکورتیکوئیدها مهار می‌گردد.

پروستاگلاندین‌ها نیمه عمر بسیار کوتاهی دارند. این ترکیبات بلافاصله بعد از آزادسازی، سریعاً توسط یک فرایند راسته به گیرنده برداشت و یا اکسیداسیون گروه ۱۵-هیدروکسی

^۱ Platelet-activating factor



شکل ۶۸ ۱۸-۶۸ مسیر TXB2 از PGH2



شکل ۶۹ ۱۸-۶۹ محل اثر مهارکننده‌های سنتز پروستاگلندین‌ها

۱۸-۶۸ پروستاگلندین‌ها در بدن به دو دسته تقسیم می‌شوند: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود.

پروستاگلندین‌های التهابی شامل PGH₂ و TXA₂ می‌شوند. PGH₂ به دو دسته تقسیم می‌شود: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود. TXA₂ به دو دسته تقسیم می‌شود: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود. TXA₂ به دو دسته تقسیم می‌شود: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود.

تولید پروستاگلندین توسط عوامل ضدالتهابی استروئیدی و غیراستروئیدی مهار می‌شود. دروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAIDs) به دو دسته تقسیم می‌شوند: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود. NSAIDs به دو دسته تقسیم می‌شوند: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود. NSAIDs به دو دسته تقسیم می‌شوند: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود.

ساخت صغیری رگسیر سیر پروستاگلندین‌ها در بدن به دو دسته تقسیم می‌شود: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود. پروستاگلندین‌های التهابی با تحریک هورمونی و عصبی یا توسط فعالیت عضلانی صورت می‌گیرد. برای مثال، هیستامین سبب افزایش غلظت پروستاگلندین در توشحات معده می‌شود. به علاوه، پروستاگلندین‌ها در هنگام زایمان و بعد از آسیب سلولی (برای مثال، بلاکت‌هایی که در معرض ترومبوس و ریه‌های تحریک‌شده توسط گرد و غبار، قرار گرفته‌اند) رذ می‌شوند.

پروستاگلندین‌ها اثرات فیزیولوژیکی متعددی دارند

پروستاگلندین‌ها در بدن به دو دسته تقسیم می‌شوند: دسته اول شامل پروستاگلندین‌های التهابی و دسته دوم شامل پروستاگلندین‌های غیرالتهابی می‌شود. پروستاگلندین‌های التهابی با تحریک هورمونی و عصبی یا توسط فعالیت عضلانی صورت می‌گیرد. برای مثال، هیستامین سبب افزایش غلظت پروستاگلندین در توشحات معده می‌شود. به علاوه، پروستاگلندین‌ها در هنگام زایمان و بعد از آسیب سلولی (برای مثال، بلاکت‌هایی که در معرض ترومبوس و ریه‌های تحریک‌شده توسط گرد و غبار، قرار گرفته‌اند) رذ می‌شوند.

و اغلب با کورتیکواستروئیدهایی درمان می‌شوند که مانع سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌گردند. PGE_2 و PGE_1 سبب انقباض قریزی و حرارت (ناشی از انقباض شریانه‌ها)، تورم و خیر حاصل از افزایش خصوصیات نفوذپذیری مویرگی التهاب می‌شوند. PGE_2 تولیدی در سلول‌های ایمنی (برای مثال، ماکروفاژها، ماست سل‌ها و سلول‌های B) سبب تحریک کموناکسی سلول‌های T می‌شود. PGE_2 به میرایی که سبب درد نمی‌شود، قبل از تحویر هیستامین و برادی‌کینین، سبب افزایش شدت و مدت درد حاصل از این دو عامل می‌گردد. پیروژن‌ها (عامل تب‌زا) مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها را همراه با آزادسازی PGE_2 در هیپوتالاموس، محل تنظیم درجه حرارت، فعال می‌کنند. اسپیرین به عنوان یک داروی ضدتب از طریق مهار میگلواکسیژناز عمل می‌کند.

پروستاگلاندین‌ها در رحم سنتز می‌شوند که در آنجا بافت‌ها را گرم کرده و انقباض را بری خروج جنین تحریک می‌کنند. افزایش تولید PGE_2 در محل فوبیکول تحمیدان برای تخمک‌گذاری ضروری است. اگر بیست PGE میروپروستول^۱ برای القاء رایمان و خانمه حاملگی‌های ناخواسته مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سری PGE ممکن است در درمان ناباروری مردن مؤثر باشد.

پروستاگلاندین‌های سنتتیک در مهار ترشح اسید معده متلایان به اولسر پپتیک بسیار مؤثر هستند. به نظر می‌رسد که این ترکیبات مانع تولید cAMP در سلول‌های مخاطی معده شده و بهریند. اسید معده^۱ به معنی PGE ، PGA و PGI_2 است. عروق سبب کاهش فشار خون شریانی و به موجب آن افزایش جریان خون موضعی و کاهش مقاومت محیطی می‌گردند. TXA_2 سبب انقباض عضله صاف عروقی و برانزیم گلوامرولی می‌شود. در حین، PGE_2 گشادی مجرای شریانی را قبل از تولد جنین می‌کند. در صورتی که این مجرا بعد از تولد باز باقی بماند، با استفاده از ایندوماسین به عنوان مهارکننده سیکلو-اکسیژناز می‌توان سبب تسریع در بسته شدن آن شد. در صورتی که نوزادی با مابهنجاری‌های مادرزادی متولد شد که در آن امکان اصلاح نقص به طریق جراحی وجود داشته باشد، انفورین پروستاگلاندین‌ها سبب حفظ جریان خون از طریق بین مجرا تا زمان انجام جراحی شود.

PGI_2 مانع تجمع پلاکتی می‌شود، در حالی که PGE_2 و TXA_2 این فرایند ایجاد لخته را تسریع می‌کند. TXA_2 توسط پلاکت‌ها تولید شده و مسئول تجمع آنها در هنگام تماس با برخی سطوح خارجی، کلاژن، یا ترومبین می‌باشد. سلول‌های اندوتلیال پوشاننده دیواره عروق خونی، PGI_2 را آزاد می‌کند که ممکن است علت تجسیدن پلاکت‌ها به دیواره عروق خونی سالم باشد. PGE_2 و PGD_2 عروق خونی موجود در کلیه را متسع نموده و سبب افزایش جریان خون در کلیه‌ها می‌شوند. اینها همچنین ترشح سدیم و میران فیلتراسیون گلوامرولی را تنظیم می‌کنند.

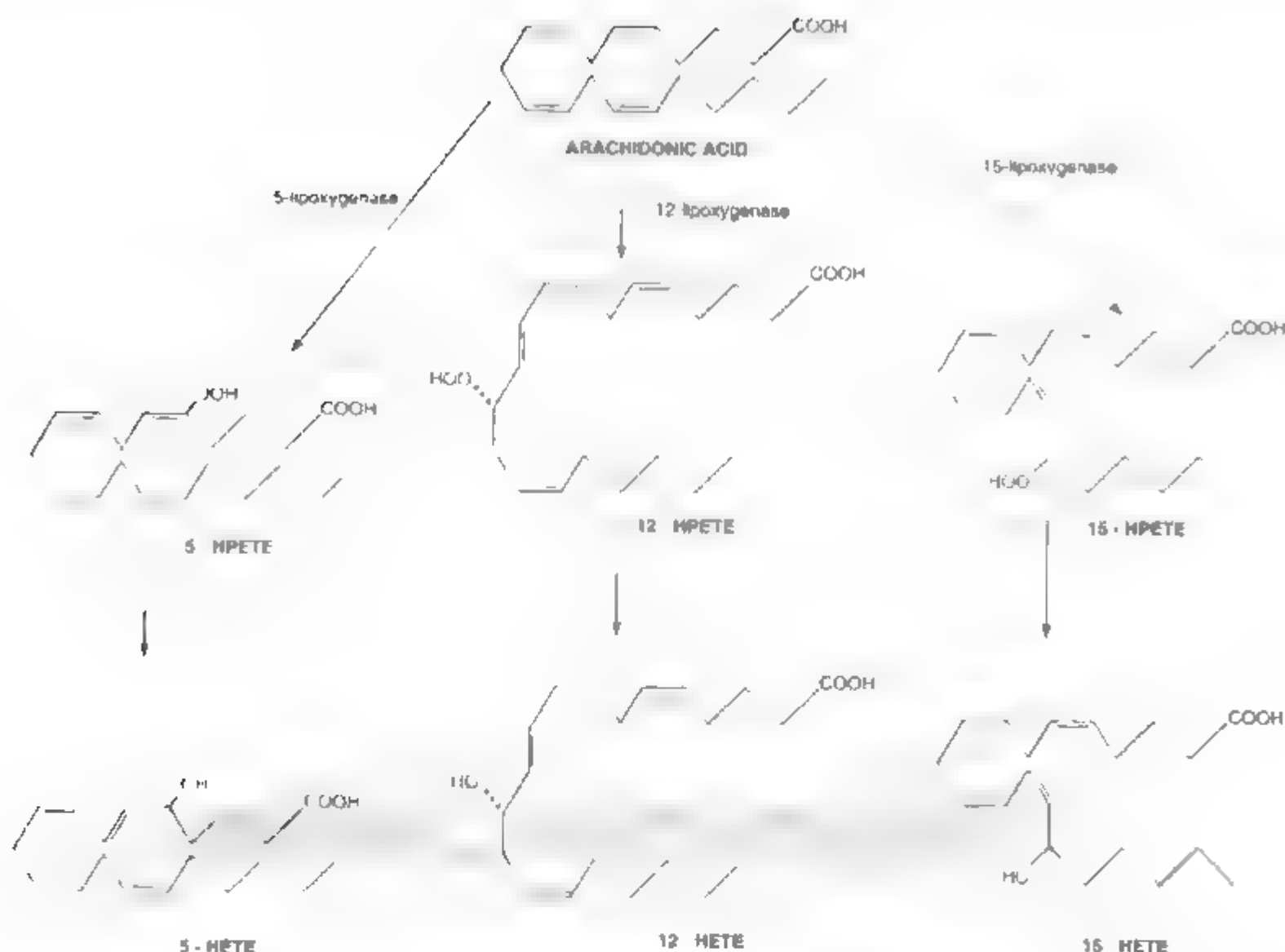
^۱ Misoprostol.

۶-۱۸ • لیپوکسیژناز و اسیدهای اکسی ایکوزاتترائونیک

سیکلوکسیژناز اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه را به مسیر پروستاگلاندینی هدایت می‌کند که اسید رشیدوبیک سوپستری آن می‌باشد. لیپوکسیژناز دی‌اکسیژناری است که آن هم بر روی اسید آراشیدوبیک عمل می‌کند. لیپوکسیژنازهای مختلف برای پیوند دوگانه اسید آراشیدوبیک اختصاصی هستند که حمله اکسیژنی ابتدا در آنجا رخ می‌دهد (برای مثال موقعیت‌های ۵، ۱۱ یا ۱۵) در انسان، مهمترین لکوترین‌ها شامل محصولات ۵ لیپوکسیژناز هستند که به‌محاری‌های انتهایی را واسطت می‌کنند. لیپوکسیژنازها به‌طور گسترده‌ی در گیاهان و قارچ‌ها و همچنین در حیوانات وجود دارند، ولی در مخمرها و اکثر پروکاریوت‌ها یافت نمی‌شوند. اینها آهن غیرهمی دارند و در زمانی فعال هستند که هن به شکل فریک باشد.

اسیدهای موهِدروپراکسی ایکوزاتترائونیک محصولات فعالیت لیپوکسیژناز هستند

لیپوکسیژنازها یک گروه هیدروپراکسی را به اسید آراشیدوبیک اضافه نموده تا تولید اسیدهای موهِدروپراکسی ایکوزاتترائونیک (HPETEs) شود (شکل ۷۰-۱۸). برخلاف سیکلوکسیژناز که به اسیدهای چرب غیراشباع را به سیکلوپروپان تبدیل می‌کند، لیپوکسیژناز اسیدهای چرب غیراشباع را به هیدروپراکسیدهای آلی کاتالیز می‌کند. استخلاف هیدروپراکسی اسید آراشیدوبیک توسط لیپوکسیژنازها ممکن است در موقعیت ۵، ۱۲ یا ۱۵ رخ دهد. یک ۱۵-لیپوکسیژناز (15-LOX) اسید آراشیدونیک را در کربن ۱۵ اکسیژنه می‌کند. 5-HPETE در پلاکت‌ها، سلول‌های حراریر پانکراس، عضله صاف عروقی و سلول‌های گنومرولی غائب است؛ و 15-HPETE محصول اصلی در رتیکولوسیت‌ها، انوزیوفیل‌ها، لنفوسیت‌های T و سلول‌های پرئبل تراشه‌ای است. ۵، ۱۲ و ۱۵-لیپوکسیژنازها اساساً در میتوزول وجود دارند. راحایی که اتم کربن اکسیژنه موجود در HPETEs متفاوت است، دو ایزومر فضایی احتمالی (R) یا (S) برای این اسید هیدروپراکسی وجود دارد. برای مثال، کوهِگورسیون فضایی به‌صورت 12R-LOX یا 12S-ROX مشخص می‌گردد. 5-HPETE اصلی کوهِگورسیون (S) دارد. 5-LOX یک فعالیت دی‌کسیژناری برای تبدیل اسید آراشیدوبیک به 5-HEPTE و یک فعالیت دهیدراتاری برای تبدیل 5-HPETE به LTA_4 دارد. فعالیت 5-LOX محدود به چند نوع سلول، شامل لنفوسیت‌های B ولی نه لنفوسیت‌های T، می‌باشد. این فعالیت توسط پروتئین فرعی به‌هم پروتئین فعال‌ساز (FLAP) وابسته است که می‌گردد. FLAP یک پروتئین غشایی است که در غشای سلول قرار دارد و به‌وسیلهٔ آن اسید چرب به 5-LOX موجود در غشاء هسته ارائه می‌دهد.



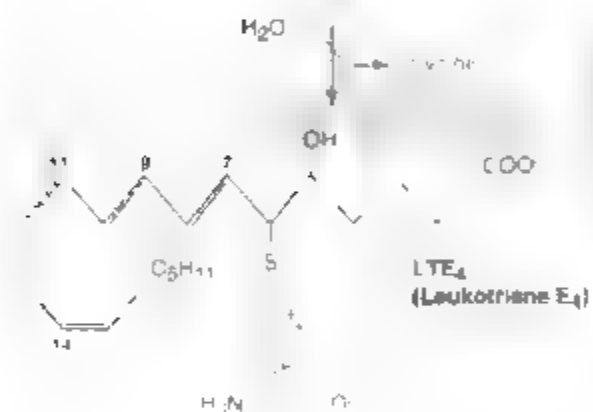
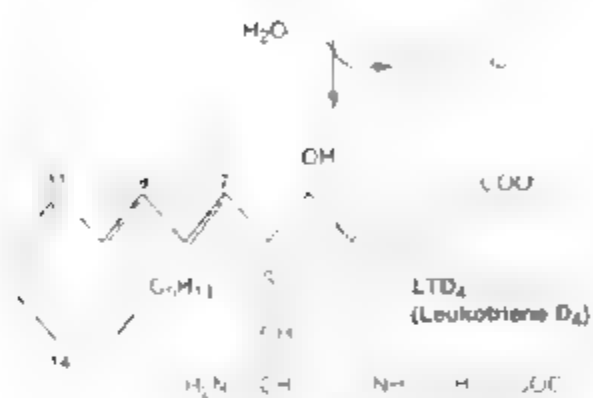
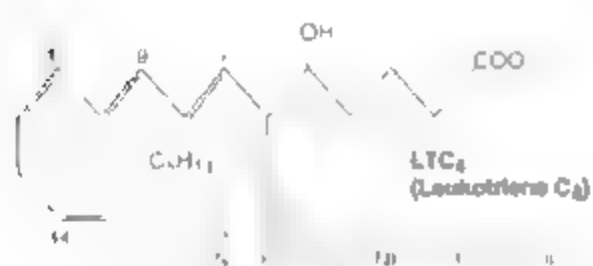
شکل ۷-۱۸ واکنش لیپواکسیژناز و نقش اسیدهای ۵-هیدروپراکسی-ایکوزاتتراونیک (HPETEs) و پیش‌سازهای اسیدهای هیدروکسی-ایکوزاتتراونیک (HETEs).

لکوترین‌ها، اسیدهای هیدروکسی-ایکوزاتتراونیک و لیپوکسین‌ها.

هورمون‌های مشتق از HPETEs هستند

HPETE-هیدروپراکسیدها ترکیبات واسطه شديداً واکنشگر با پایداری هستند که با احیاء بخش پراکسیدی به الکل آنالوگ (هیدروکسی اسید چرب) و یا به لکوترین‌ها تبدیل می‌شوند. HPETEs با به‌طور خودبه‌خودی و یا با فعالیت پراکسیدازها به اسیدهای هیدروکسی-ایکوزاتتراونیک (HETEs) احیاء می‌گردند (شکل ۷-۱۸). لکوترین‌ها حاوی حداقل سه پیوند دوگانه کونژوگه هستند شکل ۷-۱۸ نشان می‌دهد که چطور 5-HPETE توسط LTB_4 استار به لکوترین (LTA_4) بآزایی می‌شود که خود در ادامه توسط LTB_4 استار (هیدراتاز) به LTB_4 یا LTC_4 تبدیل می‌شود که بر نقش مهم 5-HPETE به‌عنوان یک نقشه‌ساز توجه داشته باشید که پایین نگاشت اشاره

[1] Hydroxyicosatetraenoic acids



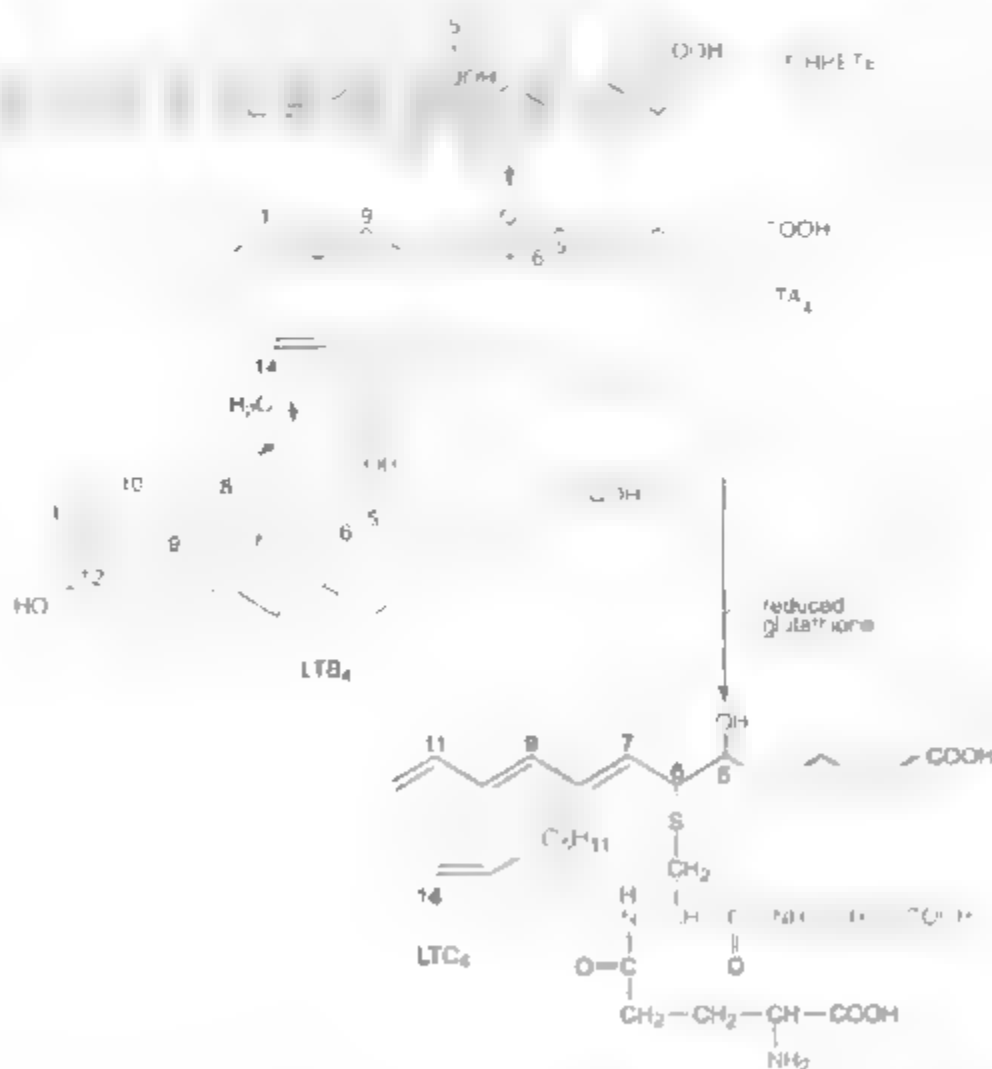
شکل ۱۸-۷۲ تبدیل LTC₄ به LTD₄ و LTE₄.

به تعداد پیوندهای دوگانه دارد. لذا در حالی که امکان وجود پیوندهای دوگانه وجود دارد، تعداد پیوندهای دوگانه موجود در محصول لکوترینی همان تعداد موجود در اسید آراشیدونیک است.

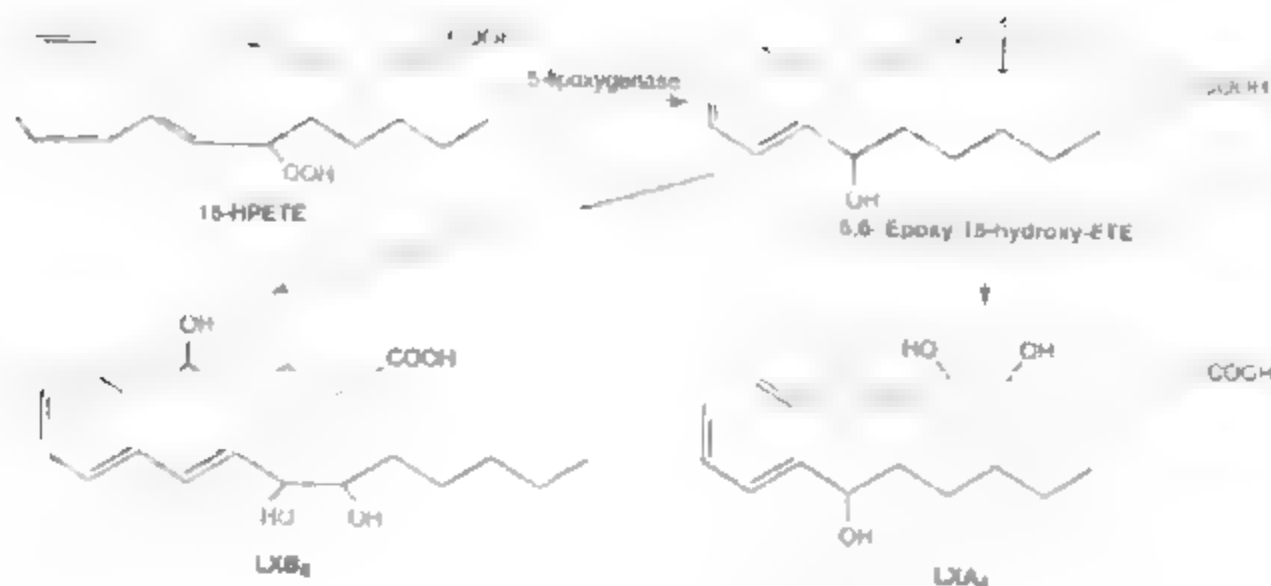
تبدیل LTC₄ به لکوترین های LTD₄ و LTE₄ نیاز به همکاری گوتاتیون حیاه شده دارد که حلقه پوکسیدی را در LTC₄ برای تولید LTD₄ باز می کند (شکل-۱۸-۷۱). برداشت متوالی سید گوتامیک و ریشه های گبیین توسط دی پیتدازهای اختصاصی همراه با تولید لکوترین های LTD₄ و LTE₄ می باشد (شکل ۱۸-۷۲).

لیپوکسن ها کلاس دیگر ایکوزنوسیدهای خطی مشتق از اسید آراشیدونیک هستند. پوکسین ها به دلیل داشتن سه گروه هیدروکسیل و یک سیستم کونژوگه تتران، از نظر ساختمانی متفاوت از لکوترین ها و HETE ها می باشد (شکل ۱۸-۷۳).

لکوترین ها و HETE ها در فرایندهای فیزیولوژیکی متعددی تأثیر دارند. لکوترین ها تا ۴ ساعت در بدن باقی می ماند. امگا-۳ اکسید سیون انتهایی متیلی و به دنبال آن اکسیداسیون از این نتها سب غیرفعال سازی LTC₄ و LTE₄ می شود این واکنش ها



شکل ۱۸-۷۱ تبدیل S-HPETE به LTC₄ و LTB₄ از طریق LTC₄ به عنوان ترکیب واسطه



شکل ۷۳ ۱۸ مسیر لپوکسیگن‌ها

میتوکندری‌ها و پراکسی‌روم‌ها رخ می‌دهند. پیشنده‌های نیوبیلی LTC₄، LTD₄ و LTE₄ را اکسید کننده اتاقیلاکسی (SRS-A) را تشکیل می‌دهند. این عوامل سبب ظهور آهسته ولی مستند انقباض عضلات صاف در مجاری هوایی و مجرای گورش می‌شوند. LTC₄ به LTD₄ تبدیل می‌شود، سپس به LTE₄ می‌رسد. این سه ماده در سبب بروز التهابات در ریه‌ها می‌باشد. LTB₄ و LTD₄ نیز می‌تواند در سبب بروز التهابات در ریه‌ها می‌باشد. LTB₄ و LTD₄ نیز می‌تواند در سبب بروز التهابات در ریه‌ها می‌باشد. در انسان، فعال‌سازی 5-LOX لکوسیت‌ها سبب تحریک تولید لکوترین‌ها می‌شود که، بقا ص برنش و التهاب را به دنبال دارد. داروهای موجود برای آسم شامل مهارکننده‌های 5-LOX و آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین می‌باشد.

در مجموع، HETEs (به خصوص 5-HETE) و LTB₄ فعالیت نوتروفیل و سایر سلول‌ها را تنظیم می‌کنند: کموناکسی را وساطت می‌کند، سبب تحریک اذیلات سیکلاز می‌شوند، و سلول‌های لکوسیتی چند هسته‌ای (PMN) را دگرانوله می‌کنند و سبب آزادسازی آنزیم‌های هیدرولیتیک لیروزومی می‌شوند. برعکس، LTC₄ و LTD₄ عوامل همورالی هستند که بقا ص عضله صاف: انقباض مجاری هوایی، مایه و ریه را تسریع می‌کند، و بقودپذیری مویریگی (حیر) را افزایش می‌دهند. به نظر می‌رسد HETEs اثر خود را از طریق قرارگیری در داخل فسفولیپیدهای غشایی سلول‌های هدف اعمال می‌کند که در آن وجود رنجیره‌ای آسید چرب حاوی یک گروه هیدروکسیل ممکن سبب اختلال در ایجاد تراکم لیپیدی و بنابراین ساختمان و عملکرد غشاء شود. LTB₄ از طریق مهار سلول‌های CD4⁺ و تکثیر سلول‌های CD8⁺ سرکوبگر، سبب فرونشانی ایمنی می‌شوند. LTB₄ همچنین چسبندگی نوتروفیل-سلول آندوتلیال را تسریع می‌کند.

1 Slow-reacting substance of anaphylaxis

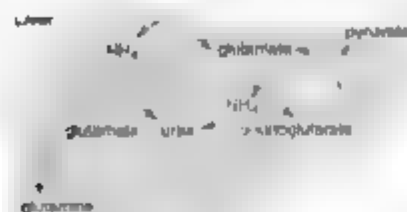
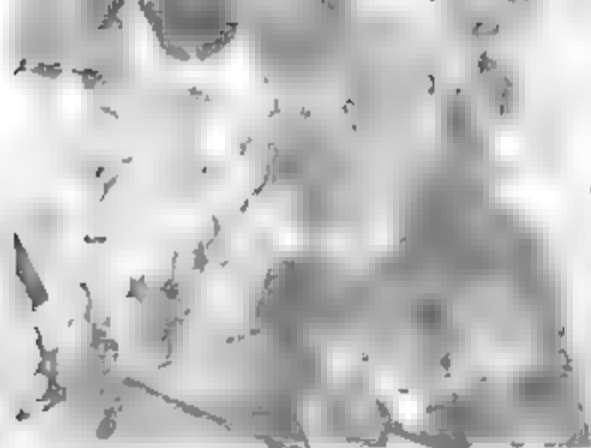
2 Polymorphonuclear

اسیدهای موئیدروکسی، ایکوزترانئونیک مسیر لیپوکسیژناز، مدیاتورهای قوی فریندهای درگیر در آلرژی (ازدیاد حساسیت) و التهاب، نوش (برای مثال، انسولین)، حرکت سلولی، رشد سلولی و جریانهای کسیمی هستند. رخدادهای آلرژیک ابتدایی که اتصال آنتی بادی IgE به گیرندههای موجود در سطح ماست سل است، سبب آزادسازی موادی نظیر لکوترین ها می شود که تحت عنوان مدیاتورهای ازدیاد حساسیت فوری مورد اشاره قرار می گیرند. محصولات لیپوکسیژناز معمولاً طرف چند دقیقه از تحریک تولید می شوند. لکوترین های LTC₄، LTD₄ و LTE₄ در ایجاد انقباض عضلات صاف غیرعروقی برش ها و روده، بسیار قویتر از هیستامین هستند. LTD₄ بهبودییری عروق ریز را افزایش می دهد. LTB₄ مهاجرت (کموناکسی)، نورسوفیل ها و نونروفیل ها) را افزایش داده که آنها را به مدیاتورهای اصلی ارتشاح لکوسیت-PMN در واکنش های التهابی تبدیل می کند.

لیوکسین ($A_4(LXA_4)$) و لیوکسین ($B_4(LXB_4)$) فعالیت‌های فیزیولوژیکی زیادی، شامل مهار رگ‌زایی، تسریع پاکسازی حیر ریوی و حفاظت در برابر آسیب حاصل از برفقاری محدود جریان، دارند.

اسیدهای ایکوزتری نوئیک (برای مثال، اسید دی فمو - ۶ - اینولیک) و اسید ایکوز
 ساژیک ۱۱۶۲ اسید کره خور سرسبزهای سولفید - محسوسه
 - اسیدهای چرب ۲۰ کره پاشه و پنج پیوند دوگانه در باب اسید - سر - مریض
 و اسید ایک سید، وی - اسید - ریپوئی - ای خاص می یزد مقدار بر
 در - اسید محضوبت سولفید - ری - اسید - اسید محضوبت

LT4 یا LT4 می باشد. از آنجایی که در اکثر رژیم های غذایی غربی، میراث اسیدهای چرب اُمگا-۶ حدود ۱۰ برابر اسیدهای چرب اُمگا-۳ می باشد، از نظر گرمی، پروستاگلندین ها، ترومبوکسان ها، لکوترین ها، اسیدهای چرب هیدروکسیل، و لیپوکسین های التهابی مستعد به محصولات حاصل از اسیدهای چرب اُمگا-۳ نظیر اسید ایکورائینوئیک تولید می گردند که خواص التهابی کمتری دارند. لذا عددی که عنی از اسیدهای چرب اُمگا-۶ است، فرد را به سمت وضعیت پیش التهابی می کشاند. باید مشخص شود که آیا رژیم غذایی روغن ماهی عنی از اسید ایکورائینوئیک در درمان آرتریت با بیماری های خود ایمنی مفید است یا خیر. تحقیقات فرماکولوژیکی در خصوص کاربرد درمانی مهارکننده های لیپوکسیژاز و سیکلوکسیژاز و همچنین مهارکننده ها و آگونیست های مربوط به لکوترین ها در درمان بیماری های التهابی نظیر آسم، پسوریازیس، آرتریت روماتوئید و کولیت اولسراتیو بسیار فعال می باشد.



متابولیسم اسیدهای آمینه و هم

اسیدی پروپینونیک و اسیدوری	آنسفالوپاتی گلیسینی ۱۰۲۷	• در گری نیتروژن در داخل اسیدهای آمینه ۱۰۰۸
متیل مالونیک ۱۰۴۵	کمبود پرولین دهمدروزنار ۱۰۲۸	• انتقال نیتروژن به کبد و کبد ۱۰۱۶
هپراگروری اولیه ۱۰۴۷	کمبودهای موجود در مسیر	• چرخه اوره ۱۰۱۸
کمبود متیونین آدنوریل ترانسفرار ۱۰۴۷ (MAT)	گلونامیک سمی آلدنید ۱۰۲۹	۱۹ • سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری ۱۰۲۲
بیماری پارکینسون ۱۰۵۰	فیل کتونوری ۱۰۳۱	۱ • تجربه اسیدهای آمینه ۱۰۲۷
تراهیدروبیوتیرین ۱۰۵۲	نیوروسمی ها ۱۰۳۲	۱۹ • متابولیت های مهم مشتق از اسیدهای آمینه ۱۰۴۳
آلینیسیم ۱۰۵۳	آلکانونوری ۱۰۳۳	• پیوسته هم ۱۰۵۹
کمبود تریپتوفان هیدروکسیلار ۱۰۵۴	هموسیتسمی و هموسیتینوری ۱۰۳۴	۱۹ • کتانولیسیم هم ۱۰۶۸
بورفیری حاد متناوب ۱۰۶۲	بیماری های مربوط به سیستم ۱۰۳۶	رباطات بالسی
نفش حطاتی هم اکسیژنار برای سلول ۱۰۶۹	بیماری های مربوط به متابولیسیم ۱۹	۱۹ • کمبودهای مربوط به کربوبیل فسفات سنتتار و N- استیل گلوتهامات سنتتار ۱۰۲۲
همولیر ایروامیون نوزادان ۱۰۷۰	اسید گوتاریک ۱۰۳۸	۱۹ • کمبودهای مربوط به آریم های چرخه اوره ۱۰۲۳
کمبود بیل یوبین UDP- ۱۰۷۰	هیپریریمی و عدم تحمل پروتئین لیرسوریک ۱۰۳۹	• سلوبروس ها ۰۲۶
گلوکوروبیل ترانسفرز ۱۰۷۰	هیستیدیمی و کمبود فورمیمینو- ترانسفرار ۱۰۴۱	۱۹ • هیپرگلیسمی غیرکتونیک: ۱۹
افزایش بیل یوبین کونزوگه سرم ۱۰۷۲	بیماری ادرار شبره افرا و سایر بیماری های مربوط به مسیرهای تجربه اسیدهای آمینه شاخه دار ۱۰۴۳	

مفاهیم کلیدی

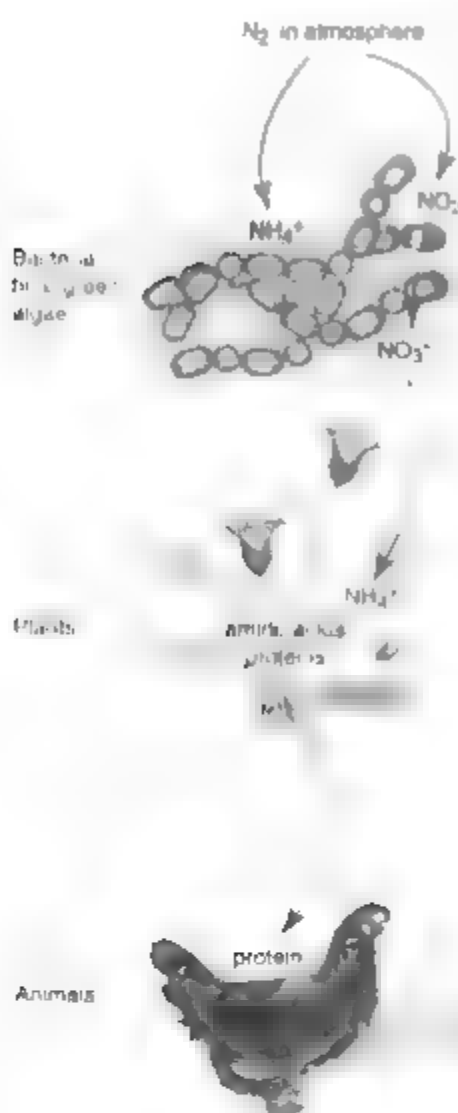
- آمونیاکی که برای سنتز اسیدهای آمینه و سایر ترکیبات نیتروژن دار مورد استفاده قرار می گیرد، توسط گیاهان، باکتری ها و بار الکتریکی حاصل از صاعقه، از نیتروژن موجود در اتمسفر سنتز می شود.
- انسان ۱۱ اسید آمینه را از ابتدا سنتز می کند و اینها در رژیم غذایی به عنوان اسیدهای آمینه غیرضروری در نظر گرفته می شوند. متابولیت های متابولیسم حدواسط پیش سازهایی برای سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری هستند. نه اسید آمینه باقیمانده در رژیم غذایی مورد نیاز هستند و به عنوان اسیدهای آمینه ضروری طبقه بندی می شوند.
- گلوتامات دهیدروژناز فرارگیری آمونیاک در داخل یک گروه آمینو را کاتالیز می کند که بعداً می تواند در داخل سایر اسیدهای آمینه غیرضروری قرار داده شود. آمینوترانسفرازها انتقال گروه های آمینو از اکثر اسیدهای آمینه به α -کتو اسید را کاتالیز می کنند. پیریدوکسال فسفات گروه پروستتیک مهمی است.
- اسیدهای آمینه در کبد و سایر بافت ها می توانند به گلوکز یا اسیدهای چرب تبدیل شوند که در آنجا چرخه اوره، اوره را از گروه های آمینه جدا می کند تا دفع شود. گلوکز به کبد بازمی گردد و اسیدهای چرب به کبد یا برای سوخت و ساز در بافت های دیگر می توانند استفاده شوند. دو اسید آمینه کتوژنیک (آلانین و گلوتامات) می توانند به کتون تبدیل شوند که می تواند به اسیدهای چرب تبدیل شود.
- سدهایی برای متابولیت های ثانویه نظیر هورمون ها و نوروترانسمیترها عمل می کنند.
- خطاهای ژنتیکی در مسیرهای تجزیه ی و سنتتیک اسیدهای آمینه وجود دارند.
- هم که که واقعا در تمامی بافت های پستانداران تولید می شود. متشکل از یون فرو و پروتروپورفیرین IX می باشد. قسمت آلی هم در مجموع از هشت ریشه سوکسیل کوا تولید می شود.
- چهار مرحله - سی و هشت بریم های موجود در میتوکندری و چهار مرحله دیر - سی و نه در سیتوپلاسم - هم در سیتوپلاسم هم در سطح واکشی α - آمینولولینیک اسید ستاز صورت می پذیرد که اولین مرحله بیوستیک است.
- احتلال در متابولیسم پورفیرین را از نظر بالینی، تحت عنوان پورفیری ها می نامند.
- کاتابولیسم هم در شبکه اندوپلاسمی سلول های رتیکولواندوتلیال انجام می شود که همراه با تولید بیلی روبین، CO و آهن می باشد. بیلی روبین با اتصال به سرم به کبد می رسد و هم به کبد می رسد و از آنجا به کبد می رسد که در کبد به گلوکز و اسیدهای چرب تبدیل می شود.

۱-۱۹ • قرارگیری نیتروژن در داخل اسیدهای آمینه

بیشتر اسیدهای آمینه از رژیم غذایی به دست می آیند.

نیتروژن موجود در ماکرومولکول های بدن، بعد از اینکه نیتروژن اتمسفر توسط میکروارگانیسم ها و گیاهان به صورت آمونیاک قابل دسترسی (مثلاً) شده از طریق رژیم غذایی کسب می شود (شکل ۱-۱۹)

یک فرد سالم که رژیم غذایی متنوع و فراوانی دارد، عموماً در تعادل نیتروژنی است. در آن میزان نیتروژن حورده شده در هر روز متعادل با میزان دفع آن است که نتیجه آن عدم تغییر حالص نیتروژن کل بدن می باشد. در شرایط خوب-تغذیه شده، نیتروژن دفعی اکثراً از پروتئین اضافی حورده شده و یا از نوسازی طبیعی حاصل می شود. نوسازی پروتئینی به صورت جایگزینی پروتئین بدن با ستر و تحریر تعریف می شود (ص ۱۴۶۳) تحت برخی شرایط، بدن در تعادل نیتروژنی منفی یا مثبت و در تعادل نیتروژنی منفی بیشتر نسبت به میزان حورده شده، دفع می شود. این وضعیت در بدن که سستی و بیماری ها مشاهده می شود. طی گرسنگی، برای گلوکز و اسیدهای چرب به نوسازی بافت های

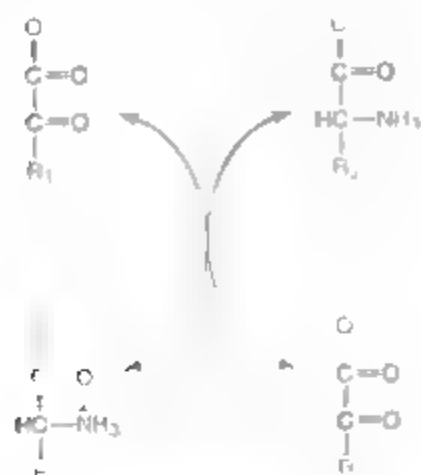


شکل ۱۹-۱ نحوه ورود نیتروژن اتمسفری به داخل غذای حیوانی. این عمل در ابتدا با حیاه نیتروژن موجود در اتمسفر به آمونیاک به طریق فیکساسیون (ثابت سازی) بیروزی یا با حیاه بیترات به آمونیاک صورت می پذیرد. فیکساسیون و احیا بیترات توسط آبریم هایی در میکرو-ارگانیسم ها و گاه ها انجام می شوند.

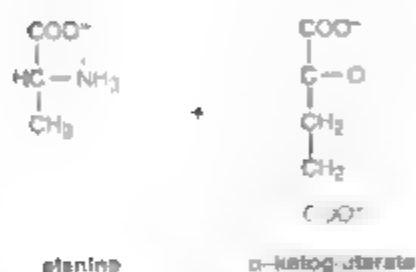
در این ها می باشد؛ آمونیاکی که از اسیدهای آمینه آزاد می شود، بیشتر به شکل اوره دفع می شود. در جان پستانداران قرار داده نمی شود. کمبود غذایی اسیدهای آمینه ضروری در بدن منجر به بیماری های متعددی می شود. اسیدهای آمینه ضروری نیست) نیز منجر به تعادل بیروزی می شود، زیرا پروتئین های بدن تجزیه شده و اسیدهای آمینه آنها دوباره به مصرف می رسد. اسیدهای آمینه در بدن به دو دسته تقسیم می شوند: اسیدهای آمینه ضروری و اسیدهای آمینه غیر ضروری. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد. اسیدهای آمینه غیر ضروری می توانند در بدن ساخته شوند. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد.

در ارتباط با متابولیسم اسیدهای آمینه، بیماری های متابولیکی ارثی متعددی وجود دارد. اطلاعات مربوط به این بیماری ها را می توان در www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim پیدا کرد. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) یک پایگاه داده ای است که شامل اطلاعاتی در مورد بیماری های ژنتیکی است.

اسیدهای آمینه مورد استفاده برای سنتز پروتئین یا به عنوان پیش ساز برای تولید مشتقات اسیدهای آمینه از رژیم غذایی یا بوسازی پروتئینی حاصل می شوند. وقتی لازم باشد، اسیدهای آمینه غیر ضروری با انتقال یک گروه امین موجود در اسید آمینه دیگر توسط آمینو ترانسفرازها که ترانس آمینازها نامیده می شوند، به اسیدهای آمینه ضروری تبدیل می شوند. شکل ۱۹-۳: یک نگاه دقیق تر (۱۹-۲) انتقال گروه های آمینو همچنین طی تحریر اسیدهای آمینه رخ می دهد. شکل ۱۹-۴ نشان می دهد که گروه های آلانین به چه شکلی به اسیدهای آمینه دیگر منتقل می شوند تا تولید گلوتامات شود. پس پیرووات تولیدی کربن های گلوکونوات را می توان به تولید انرژی در چرخه TCA را فراهم می سازد. اسیدهای آمینه را می توان به دو دسته تقسیم کرد: اسیدهای آمینه ضروری و اسیدهای آمینه غیر ضروری. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد. اسیدهای آمینه غیر ضروری می توانند در بدن ساخته شوند. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد. اسیدهای آمینه ضروری را باید از غذا دریافت کرد.

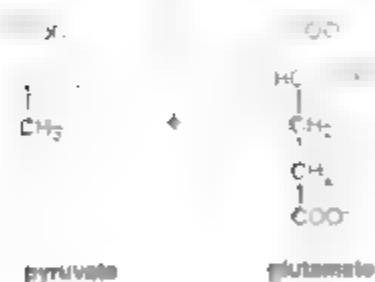


شکل ۱۹-۳ واکنش آمینوترانسفراز



alanine

α -ketoglutarate



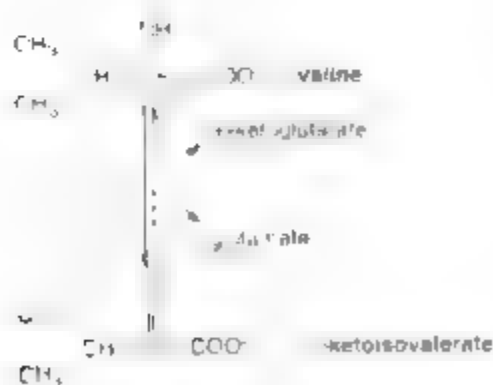
pyruvate

glutamate

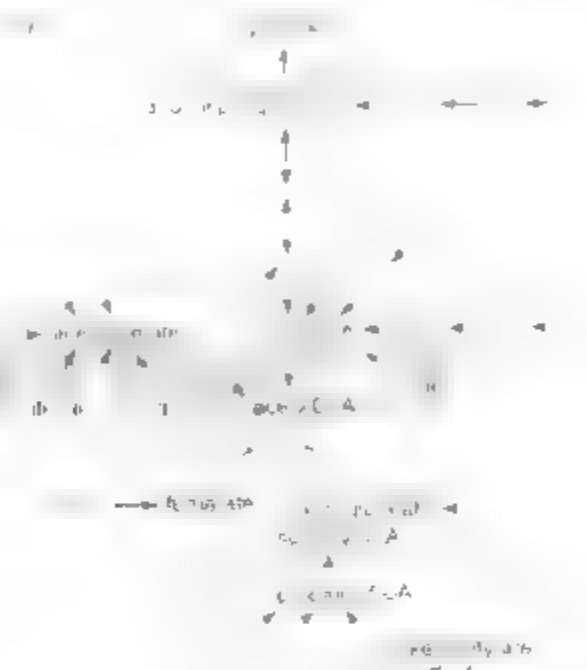
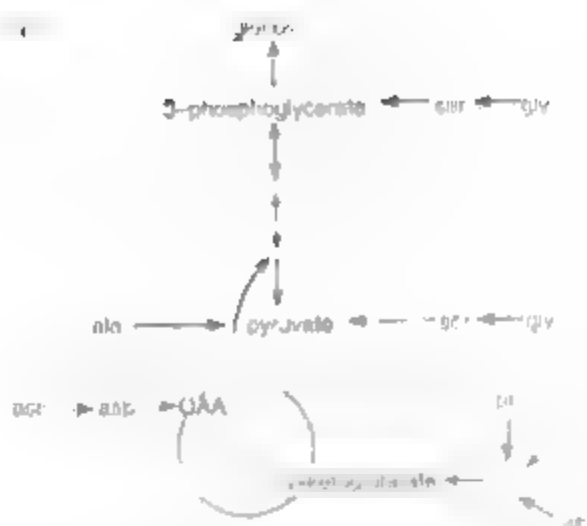
واکنش آلاس برای آمینار

سرئوسب متابولیک (a) اسیدهای آمینه غیر ضروری و (b) اسیدهای آمینه ضروری به علاوه

سوسین و تیروزین.



شکل ۱۹-۵ ترانس آمیناسیون والین. والین می‌تواند به رمانی از α -کتوایرووالرات تولید شود که این ترکیب به سلال منی به‌طور سوز



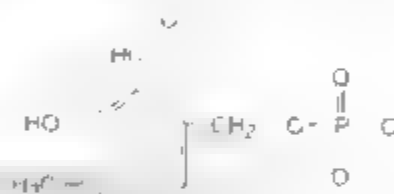
واکنش برای آمیناسیون کتواسید



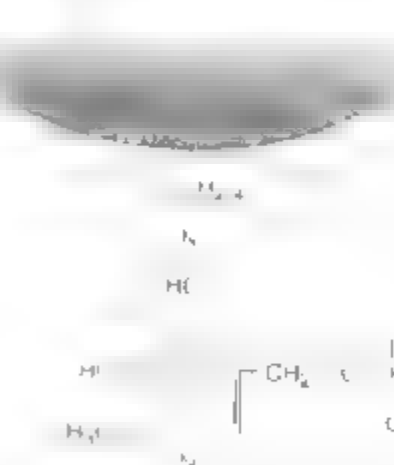
مکانیسم آمینوترانسفرازها

وقتی پیریدوکسال فسفات (PLP) به طور کووالان به انزیم اتصال می‌یابد، گروه آلدئیدی PLP با پیرووات یک ریشه لیرین تشکیل می‌دهد. باز شیف می‌کند وقتی یک سوسترای اسید آمینه‌ای به جایگاه فعال نزدیک می‌شود، گروه امینوی آن جایگزین گروه α -امینوی لیرین شده و باز شیف با گروه امینوی سوسترای اسید آمینه به وجود می‌آید (شکل ۹-۱۹) در این نقطه، مولکول مشتق از پیریدوکسال فسفات دیگر اتصال کووالان به انزیم ندارد، ولی آنها از طریق تعاملات یونی و آنیونی بین آن و پروتئین انزیم، در جایگاه فعال نگه داشته می‌شود. اتصال باز شیف با سوسترای اسید آمینه در تعادل با یونی بین آلدیمین، $\text{CH}=\text{N}-\text{CHR}_2$ و کیمین، $\text{CH}_2=\text{N}=\text{CR}_2$ قرار دارد. با هیدرولیز این کیمین، یک α -کتو اسید آزاد می‌شود و یک

گروه امینو به عنوان قسمتی از ساختمان پیریدوکسامین باقی می‌ماند. حال امکان انجام عکس پس فرید وجود دارد، یک α -کتو اسید با گروه امین واکنش می‌کند، پیوند دوگانه جابه‌جا می‌شود، و سپس با هیدرولیز یک اسید آمینه آزاد می‌گردد حال پیریدوکسال فسفات دوباره باز شیف خود را با انزیم در حال استراحت، ایجاد می‌کند (شکل ۸-۱۹). بسیاری از واکنش‌های وابسته به پیریدوکسال فسفات مستلزم ترانس آمیناسیون هستند، ولی نوعی باز شیف در انتقال الکترون‌ها بین اتم‌های مختلف این امکان را فراهم می‌سازد تا این کواکتور در هنگام حذف سایر گروه‌ها، بطور کرومیل، نیز همکاری کند. شکل ۱-۱۹ واکنش یک دکربوکسیلاز وابسته به پیریدوکسال و یک حذف α, β را نشان می‌دهد.



پیریدوکسال فسفات



شکل ۸-۱۹ پیریدوکسال فسفات در اتصال آلدیمین به ریشه لیرین پرویین.

ترانس آمیناز سرمی^۱ و گلوتامات آلانین ترانس آمیناز^۲ (ALT)، آلانین ترانس آمیناز^۳ (SGPT) گلوتامات پیرووات ترانس آمیناز سرمی^۴ در پلاسما نشانه‌ای از آسیب کبدی است.

پیریدوکسال فسفات کوفاکتور برای اسیدو ترانسفرازها می‌باشد.

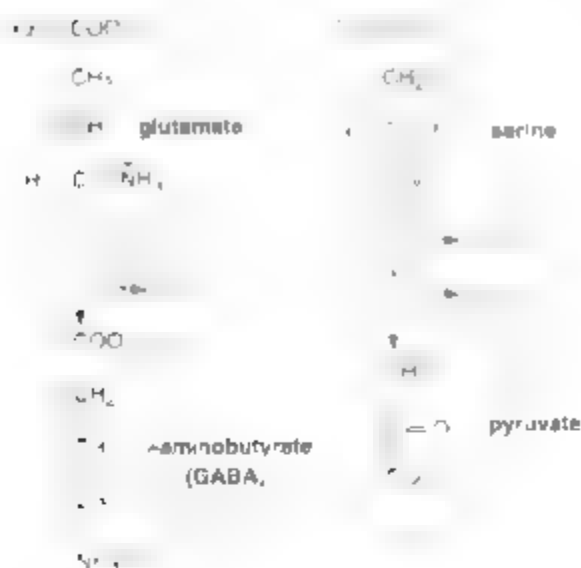
انتقال گروه‌های امینو از طریق ترکیبات متصل به آنزیم مشتق از پیریدوکسال فسفات، شکل و طیفه‌دار ویتامین B_6 رخ می‌دهد (شکل ۷-۱۹). جایگاه فعال آمینوترانسفراز در حالت استراحت، حاوی پیریدوکسال فسفات با اتصال کووالان به گروه α -امینوی یک ریشه لیرین انزیم می‌باشد (شکل ۸-۱۹). این کمپلکس از طریق تعاملات یونی و آنیونی بیشتر پایدار می‌شود. اتصال $\text{CH}=\text{N}-$ ر یک باز شیف^۵ می‌باشد. بین واکنش از طریق مکانیسم جایگزینی-دو تایی^۶ (پسگ-پسگ) رخ می‌دهد (شکل ۹-۱۹). عطیت مؤثر ویتامین B_6 موجب می‌شود که امکان استیل‌تحویز برخی داروها بطور درونی حدس یزونیازید کاهش یابد که یک باز شیف با پیریدوکسال برقرار می‌کند و بنابراین مانع دسترسی به آن برای کاتالیز می‌شود. پیریدوکسال فسفات نقش مهمی را در واکنش‌های متعدد ترانسفیری ایفاء می‌کند (شکل ۱۰-۱۹).

گلوتامات دهیدروژناز آمونیاک را وارد مولکول کرده و آزاد می‌کند در کبد آمونیاک توسط گلوتامات دهیدروژناز در داخل گلوتامات قرار داده می‌شود (شکل ۱۱-۱۹). این آنزیم واکنش عکس را بر کاتالیز می‌کند گلوتامات همیشه به عنوان یکی

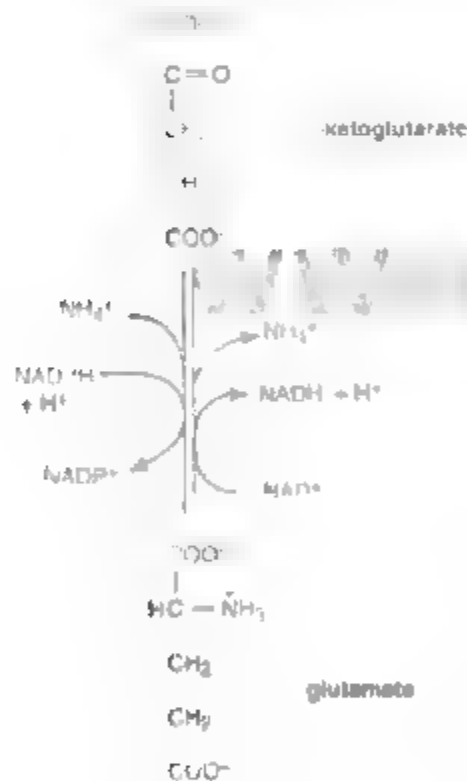
1 Serum glutamate oxaloacetate transaminase
2 Serum glutamate pyruvate transaminase

3 Glutamate: alanine transaminase
4 Double displacement

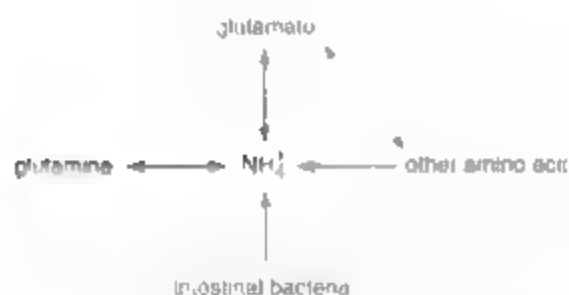
5 Schiff base



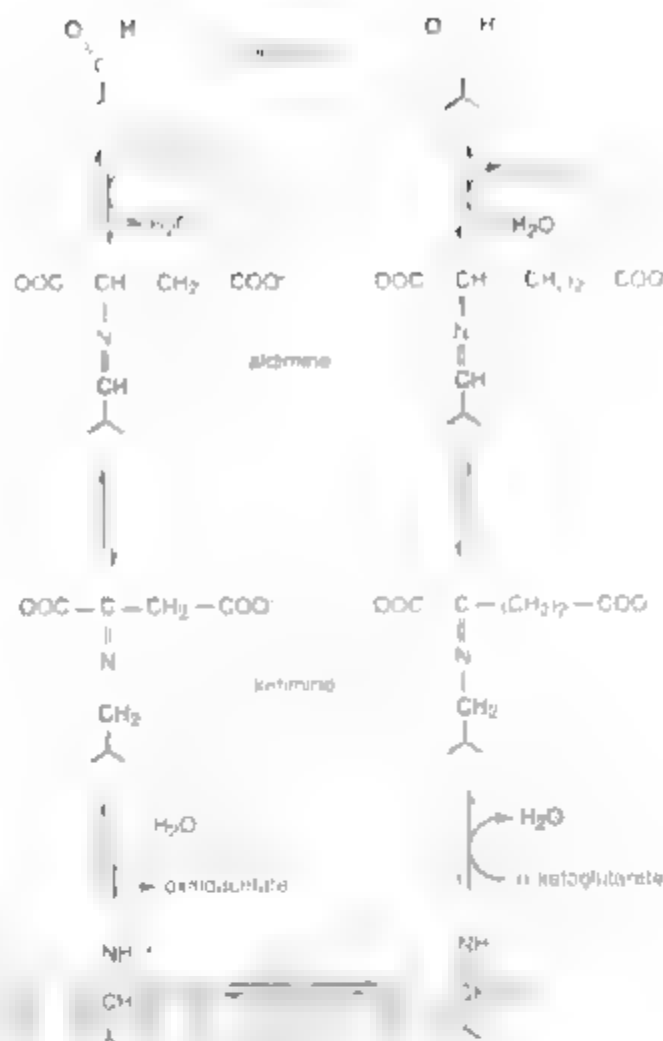
شکل ۱۹-۱۰ واکنش‌های وابسته به پیریدوکسال فسفات (a) گلوآمات دکربوکسیلاز (b) سرین دهیدراتاز



شکل ۱۹-۱۱ واکنش گلوآمات دهیدروژناز



شکل ۱۹-۱۲ نقش گلوآمات در سنتز، تخریب و تبدیل متقابل اسیدهای آمینه



شکل ۱۹-۹ مکان مختلف پیریدوکسال فسفات طی یک واکنش ترانس آمیناسیون

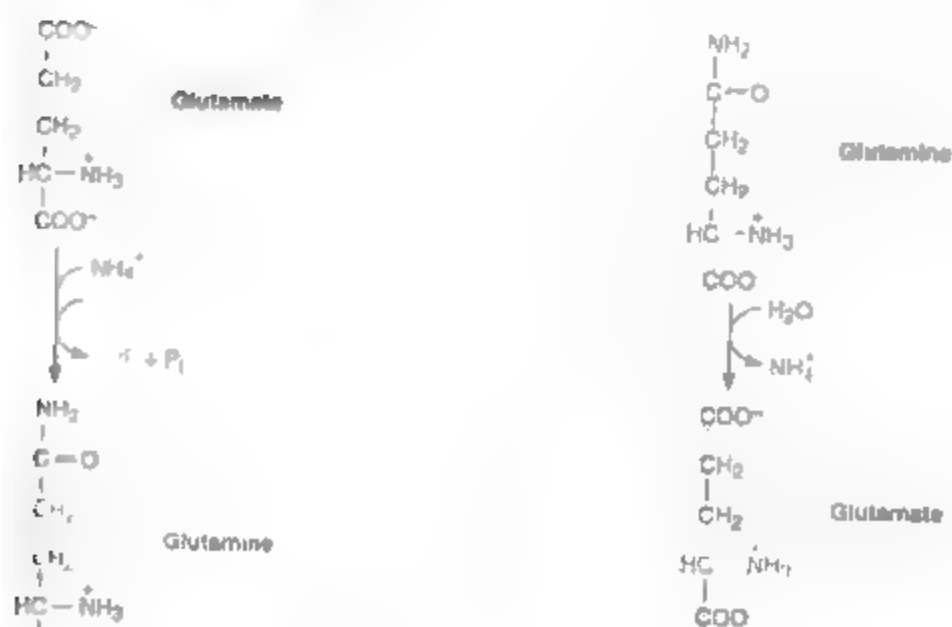
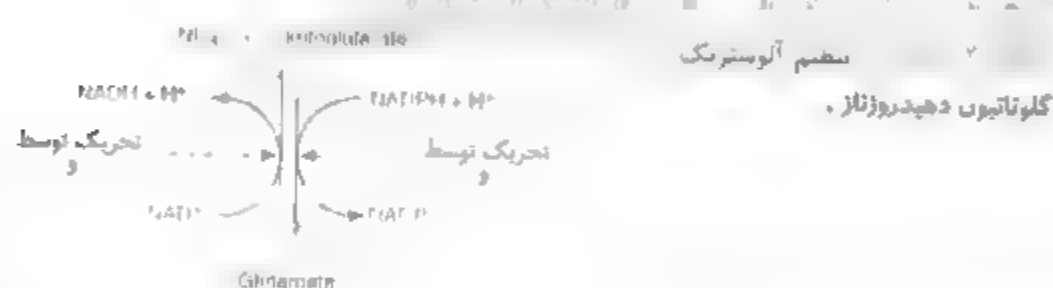
از اسیدهای آمینه در ترانس آمیناسیون‌ها شرکت می‌کند و به همین دلیل «دورازه» بین گروه‌های آمینو اکثر اسیدهای آمینه و آمونیاک آزاد است (شکل ۱۹-۱۲). NADPH در واکنش مستقیم مورد استفاده قرار می‌گیرد، در حالی که در هنگام آزادسازی آمونیاک، واکنش تحریرهای، از NAD^+ استفاده می‌گردد. در زمان نیاز به اسیدهای آمینه به عنوان پیش‌ساز برای سنتز پروتئین، اسیدهای آمینه می‌توانند تولید NADH کنند. تولید NADH در هنگام انجام واکنش دهمیاسیون اکسیداتیو یک اتفاق خوشایند است، زیرا می‌تواند در رفع تنفس سلولی اکسیده شده و تولید ATP کند. همان‌طور که نشان داده شد، این واکنش در لوله آزمایش به راحتی قابل برگشت است، ولی احتمالاً بیشتر در جهت تولید آمونیاک انجام می‌شود. غلظت آمونیاک مورد نیاز برای تولید گلوآمات سستی است و تحت شرایط طبیعی، به استثناء ناحیه طراف و ریدی کند، به قدرت قابل دسترسی است. یکی از منابع اصلی آمونیاک، متابولیسم باکتریایی در داخل مجرای روده می‌باشد که از آنجا آمونیاک به کبد انتقال داده می‌شود. نقش غالب این آنزیم در برداشت آمونیاک، براساس موقعیت آن در میتوکندری سلول‌های کبدی مورد تأکید قرار می‌گیرد، محلی که در آنجا واکنش‌های ابتدایی چرخه اوره رخ می‌دهد.

گلوتامات دهیدروژناز به طریق آلوستریک توسط نوکلئوتیدهای پورینی تنظیم می‌شود. وقتی نیاز به اکسیداسیون اسیدهای آمینه برای تولید انرژی است، سطح ADP و GDP که نشانه‌های سطح پایین انرژی سلولی هستند، در جهت تحریک گلوتامات می‌باشد. ATP و GTP به عنوان نشانه‌های سطح بالای انرژی، فعالگرهای آلوستریک در جهت سنتز گلوتامات می‌باشند (شکل ۱۳-۱۹).

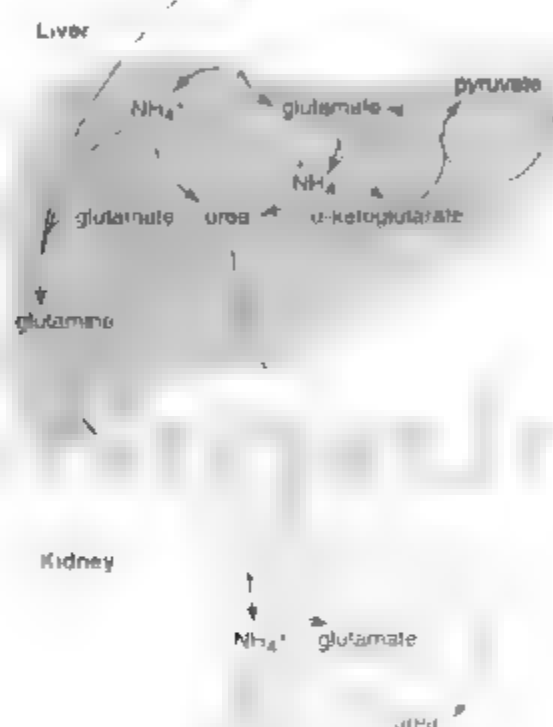
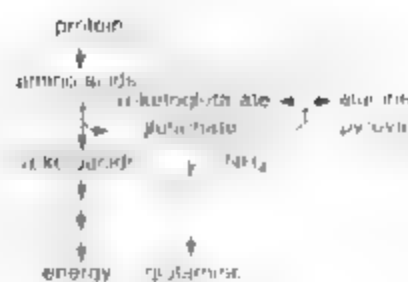
آمونیاک آزاد در درون گلوتامات، در داخل سلول و در خارج سلول می‌تواند به آمونیاک آزاد سخی است و ترجیحاً در خون به شکل گروه‌های آمینو یا آمیدی انتقال داده می‌شود. فراوان‌ترین اسید آمینه موجود در گردش خون، گلوتامین است که یک انتقال‌دهنده آمونیاک می‌باشد. گروه آمیدی گلوتامین یک دهنده بیروزی برای کلاس‌های متعددی از متابولیت‌ها، شامل بازهای پورینی و گروه آمینو سیتوزین، می‌باشد. گلوتامات و آمونیاک سوبستراهایی برای گلوتامین سنتاز هستند (شکل ۱۴-۱۹). ATP برای فعال‌سازی گروه γ -کربوکسیل لازم می‌باشد تا بدین ترتیب واکنش از نظر انرژی مساعد گردد.

کمبود مادرزادی گلوتامین سنتاز منجر به مالمورد ماسیون‌های مغزی شدید و مرگ می‌شود. برداشت گروه آمیدی توسط گلوتامیناز کانالیز می‌شود (شکل ۱۵-۱۹) که ایزوایزوم‌های

بخصوصی - یافت می‌شود.



شکل ۱۴-۱۹ واکنش کاتالیز شونده توسط گلوتامین سنتاز



شکل ۱۹-۱۹ مسیرهای اصلی انتقال نیتروژن بین اعضای بعد از پروتئولیز. بیشتر گلوتامین مستقیماً به کلیه می‌رود.

با ترانس آمیناسیون و فعالیت گلوتامات دهیدروژناز، به همراه NADH و α -کتوگلوئارات رد می‌شود که یک ترکیب واسطه گلوکونوزیک است. تحت شرایط نیاز به انرژی، این محصولات سیر مفید هستند. عضلات بالای گلوکون در گردش خون، پیامی برای جهت افزایش گلوکونوزیر، برداشت اسیدهای آمینه توسط این عضو را افزایش می‌دهد. مقداری از گلوتامین نیز به کبد انتقال داده می‌شود و مقداری نیز توسط کلیه‌ها برداشت می‌گردد و آمونیاک آزاد شده به یون آمونیوم پروتونه و دفع می‌گردد. بیشتر این اسید آمینه به زوده انتقال یافته و در آنجا به آلانین و آمونیاک تبدیل می‌شود. اسیدوراز طریق کاهش برداشت



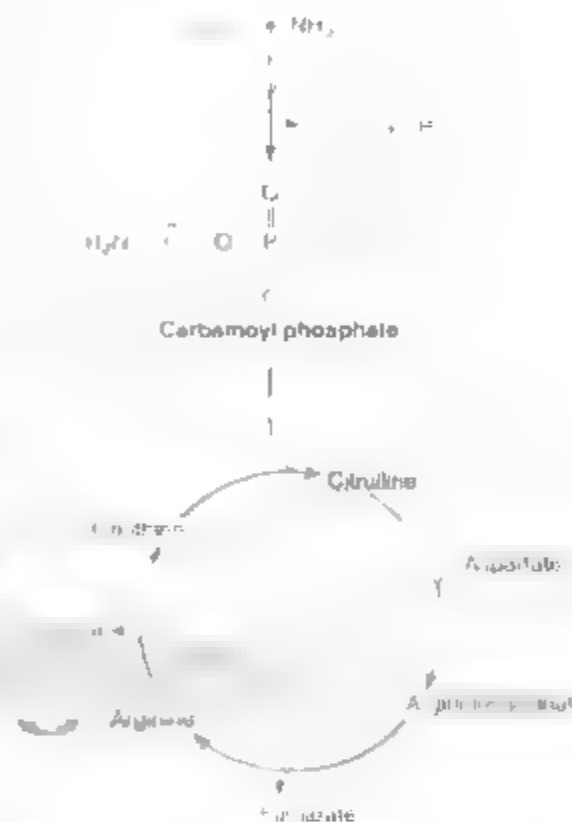
سجل ۲۰ ۱۹ اور ۲۰

۱۹۳ • چرخہ اوروہ

اسم‌های معروفی که از اموات و استیاریات می‌آیند

چرخه اوره و چرخه اسید تری کروئیک (TCA) توسط سرهای کربس و همکارانش کشف شدند. چرخه اوره فل از چرخه TCA شرح داده شد در پسایند می که در حشکی زندگی می کشد، چرخه اوره متابولسم اسطحابی بزی دفع بیروزی است. دو تم بیروزی موجود

می‌شوند چرخه یاد... از شروع شده و پایان می‌یابد. برخلاف چرخه TCA که در آن

[illegible]

۱۹۲۱ - فصل ۱۹ - سیستم گریاسپیل فسفات و ورود آن به داخل
مرحله آورده



چرخہ بین سلولی گلوٹامین

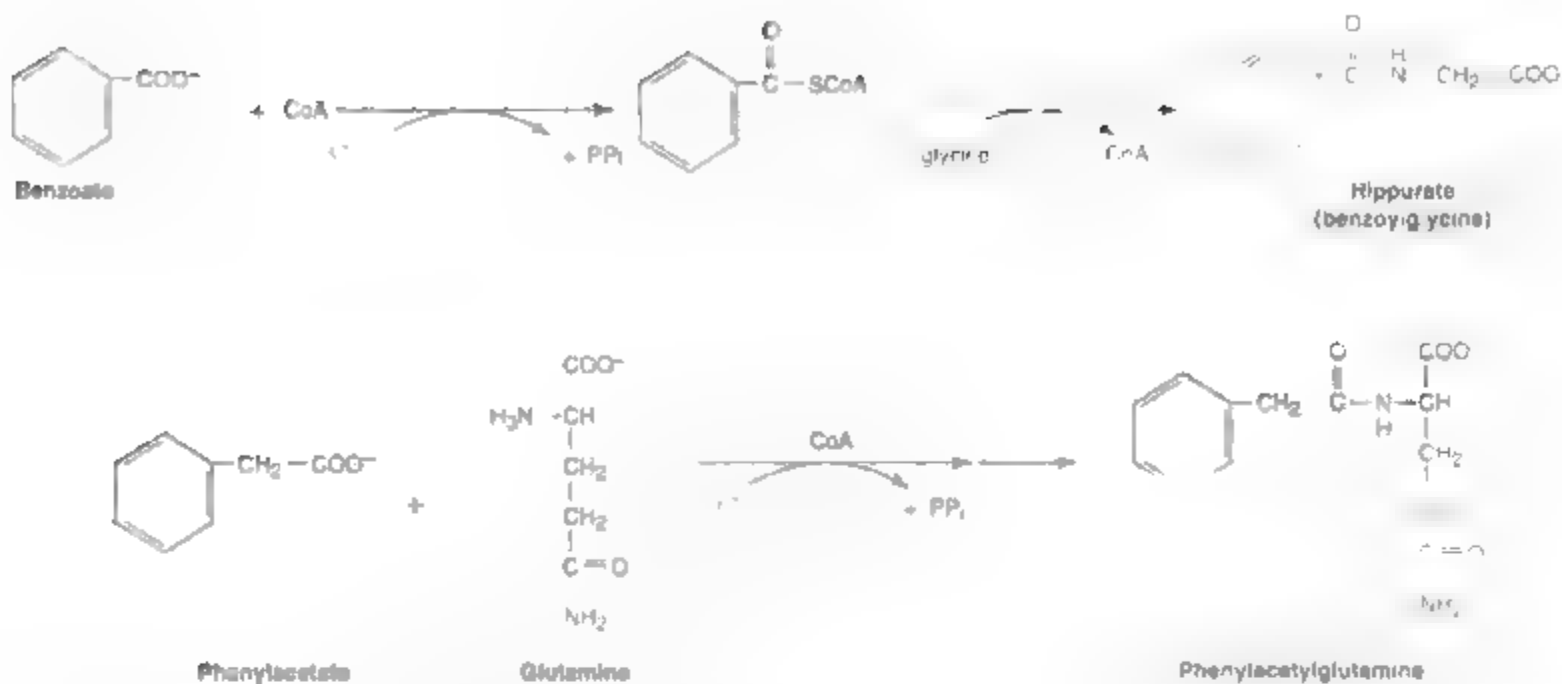
[illegible]

۱. در این آزمایش، ما به دنبال تغییرات pH در طول واکنش هستیم. ابتدا، ما یک محلول اسید کربنیک (H₂CO₃) را با یک محلول سدیم هیدروکسید (NaOH) مخلوط می‌کنیم. در ابتدا، pH محلول کم است (اسیدی). به تدریج، با افزودن NaOH، pH افزایش می‌یابد. در نقطه ایزوله، pH برابر با ۷ است. پس از این نقطه، pH به سرعت افزایش می‌یابد و محلول قلیایی می‌شود.



سسز اورہ بیمار مہ پنج آئرم دارد

کربامیل فسفات مستتار I (CPSI) از نظر فنی بخشی از چرخه اوره نیست، ولی برای سنتز اوره ضروری می باشد. آمونیاک و بیکربنات به قیمت دو ملکول ATP با یکدیگر ترکیب شده و تولید کربامیل فسفات می کنند. یک ملکول ATP بیکربنات را فعال می کند، و دیگری گروه فسفات را به کربامیل فسفات می دهد (شکل ۲۱-۱۹). CPSI در ماتریکس میتوکندری وجود دارد، از آمونیاک به عنوان دهنده نیتروژن استفاده می کند، و برای فعالیت کاملاً وابسته به N-استیل گلوتامات می باشد (شکل ۲۲-۱۹). کربامیل فسفات مستتار II (CPSII) سیتوزولی است، رگروه آمیدی گلوتامین استفاده می کند، و تحت تأثیر N-استیل گلوتامات قرار نمی گیرد. با داشتن آنزیم های متفاوت در بخش های سلولی متفاوت، تولید اوره را می توان به طور مستقل و بدون اثر بر بیوسنتز پیریمیدین ها تنظیم نمود (ص ۱۰۹۴).



شکل ۲۵-۱۹ واکنش‌های سم‌زدایی به‌عنوان جایگزین‌هایی برای چرخه اوره.

۱۰۲۲

کمزودهای مربوط به کریوبیل فسفات سنتاز و *N*-اسیل گلوتامات سنتاز

کمزود *N*-اسیل گلوتامات سنتاز (NAGS) یک آنزیم است که در متابولیسم آمینو اسیدهای بنزویک و فنیل‌آلانین نقش دارد. کمبود این آنزیم می‌تواند منجر به تجمع فنیل‌آلانین و بنزویک اسید در بدن شود. این کمبود معمولاً در نوزادان دیده می‌شود و با علائم گوارشی و عصبی همراه است. تشخیص این کمبود با اندازه‌گیری فنیل‌آلانین و بنزویک اسید در ادرار و خون امکان‌پذیر است. درمان این کمبود شامل رژیم غذایی کم فنیل‌آلانین و بنزویک اسید است.

کمزود کریوبیل فسفات سنتاز (CBS) یک آنزیم است که در متابولیسم آمینو اسیدهای بنزویک و فنیل‌آلانین نقش دارد. کمبود این آنزیم می‌تواند منجر به تجمع کریوبیل فسفات در بدن شود. این کمبود معمولاً در نوزادان دیده می‌شود و با علائم گوارشی و عصبی همراه است. تشخیص این کمبود با اندازه‌گیری کریوبیل فسفات در ادرار و خون امکان‌پذیر است. درمان این کمبود شامل رژیم غذایی کم فنیل‌آلانین و بنزویک اسید است.

۱۹-۴ • سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری

فلا (ص ۱۰۰۹) سنتز گلوتامات، گلوتامین، سپارتات، آسپارژین و آلانین شرح داده شده‌اند. آرژینین از طریق واسطه‌های متوالی سنتز می‌شود که در سلول‌های اپی‌تلیال روده آغاز و در توبول‌های پروگزیمال کلیه ادامه می‌یابد (شکل ۱۹-۲۶). در این سلول‌ها آرژیناز بیان نمی‌شود. هر نوع کمبودی در این مسیر منجر به تجمع آرژینین (به غیر از آرژیناز) نیز بر روی سنتز آرژینین تأثیر دارند، لذا در موارد کمبود چرخه اوره، مکمل آرژینین غذایی ضروری است.

اورنیتین: این پیش‌ساز سیتروولین، آرژینین و پرولین از گلوتامات سنتز می‌شود. سنتز از

کمبودهای مربوط به آنزیم‌های چرخه اوره

کمبودهای اورنیتین ترانس‌کربامیلاز

شایع‌ترین کمبود آنزیمی چرخه اوره، عدم وجود اورنیتین ترانس‌کربامیلاز (OMIM ۳۰۰۴۶۱ و ۳۱۱۲۵۰) می‌باشد. این کمبود اغلب همراه با عقب ماندگی ذهنی و مرگ می‌باشد، ولی گاهی نمو طبیعی در بیماران درمان شده مطرح می‌کند که عقب ماندگی ذهنی ناشی از اموبیای اضافی قیل از درمان مناسب می‌باشد جهش‌های زیادی وجود دارد. ژن ورس ترانس‌کربامیلاز بر روی کروموزوم X قرار دارد و در مقایسه با زنان هتروزیگوتی که اکثر آنها غیرفعال‌سازی یکی از کروموزوم‌های X و گاه‌ا‌مورانیسم سنولی را نشان می‌دهند، مردان عموماً به شکل جدی‌تری تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در برخی موارد جهش‌هایی در ناحیه کدکننده نوالی رهس پروتئین مشاهده می‌گردد که مانع انتقال این آنزیم به داخل میتوکندری می‌شوند. علاوه بر آمواسک و اسیدهای آمینه‌ای که به مقادیر افزایش یافته در گردش خون ظاهر می‌شوند، میزان اسید اوروتیک نیز افزایش می‌یابد که احتمالاً به دلیل عدم مصرف کربامیل فسفات برای تولید سیتروئین و انتشار آن به داخل سیتورول می‌باشد که در آنجا با اسپاراتات ترکیب شده و نهایتاً به H_2O و NH_4^+ تبدیل می‌گردد (ص ۱۰۹۴).

بیماری شروع - رودرس، درمان با رژیم کم پروتئین و مکمل آرژینین همراه

بیماری جدی بوده است

کمبود رژیبار

کمبود آرژینار (OMIM برابر ۲۰۷۸۰۰، ۶۰۸۳۱۳ و ۱۰۷۸۳۰) مادر است، ولی منجر به باه‌جاری‌های زیادی در نمو و عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌گردد. نشین تجمع‌یافته و سپس دفع می‌شود پیش‌سازهای آرژینین و محصولات متابولیسم آرژینین نیز ممکن است دفع شوند. در موارد شدید ممکن است پارابنزی (فصح بحش تحتانی بدن شامل ساق پاها) اسپاسمی حاصل شود. نوع I کبد را تحت تأثیر قرار داده و کلیه، مغز و معزای روده طبیعی هستند. آنزیمی که در آرژینینی نوع I درگیر است، آنزیمی می‌باشد که در سیتورول یافت شده و تولید اوره می‌کند. آنزیمی که به عنوان مسئول آرژینینی نوع II مورد شناسایی قرار گرفته است، دو ماتریکس میتوکندریایی کلیه وجود دارد. تولید اکسید پتیریک از آرژینین و سپس H_2O و NH_4^+ تحت تأثیر کمبود این آنزیم قرار می‌گیرد.

بیماری جدی بوده است

کمبود انتقال‌دهنده میتوکندریایی اورنیتین (OMIM برابر ۶۰۳۸۶۱ و ۶۰۸۱۵۷) این بیماری همچنین سندروم هیپراورنیتیمی، هیپرامونی، هموسیترولیسمی (سندروم HHH) نامیده می‌شود. علائم شامل عقب ماندگی ذهنی، آتاکسی (باهماهنگی و بی‌نظمی حرکات عضلانی) مخفج‌ای، و اغماء دوره‌ای می‌باشد. این بیماری حاصل جهش‌های مختلف متعددی در ژن می‌باشد و شامل انواع بی‌معنی، بدمعنی و تغییر قالب می‌باشد.

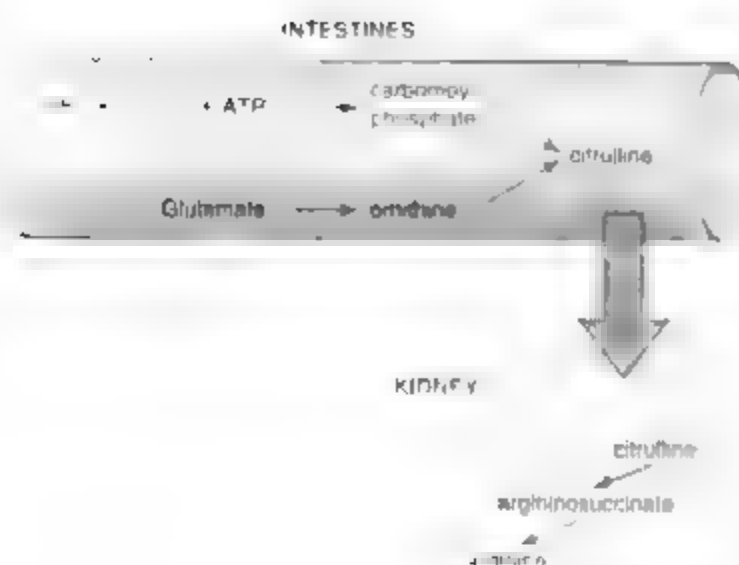
هیپراورنیتیمی در اطفال نارس

تولدهای نارس قبل از تولید ام‌جاری کورتیزول و در اواخر دوران بارداری رخ می‌دهد کورتیزول محرک آنزیم‌های ستر آرژینین است و مطرح شده است که افروتن کورتیزول به تعدیه روده‌ای و غیر روده‌ای اطفال نارس ممکن است سبب بهبودی بقاء و رشد شود.

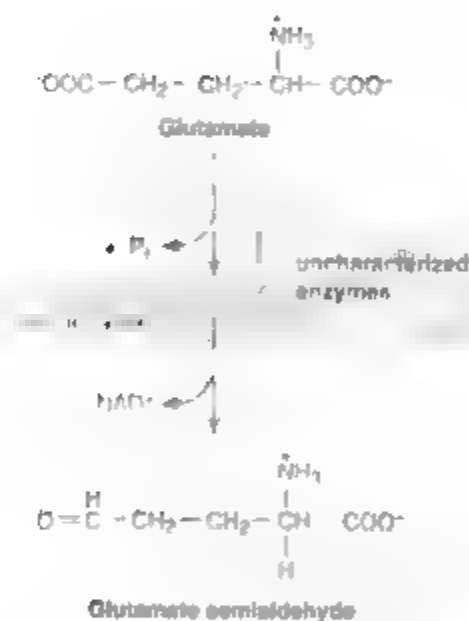
کمبود آرژینینوسوکسینات سنتتاز و لپاز

بانونی در نسبت سیتروئین با اسپاراتات منجر به تجمع سیتروئین در خون و دفع ادراری آن می‌شود (سیترولیسمی). رراثت از نوع اتورومال معلوب است و حدود ۵۰ به دلیل هیپرامونی، شدید می‌باشد جهش‌های هتروزیگوسی وجود دارند که سبب این کمبود می‌شوند و سه نوع متفاوت وجود دارد. در نوع I آنزیم معمولاً یک ثابت میک‌نپس تغییر یافته دارد و هر دو بافت کبدی و کلیوی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در نوع II کلیه تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و آنزیم باقیمانده در کبد از نظر کیتیکی طبیعی است. نوع III کمبود آرژینینوسوکسینات ستر (OMIM برابر ۲۱۵۷۰۰، ۶۰۳۴۷۱ و ۶۰۵۸۱۴) حاصل کمبود رونویسی ژن می‌باشد بانونی در تحریر آرژینینوسوکسینات (OMIM برابر ۲۰۷۹۰۰ و ۶۰۸۳۱۰) برای تولید آرژینین نیز از نوع اتورومال معلوب و ناشی از جهش‌های متعدد است. در متلازان به

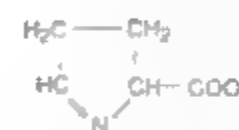
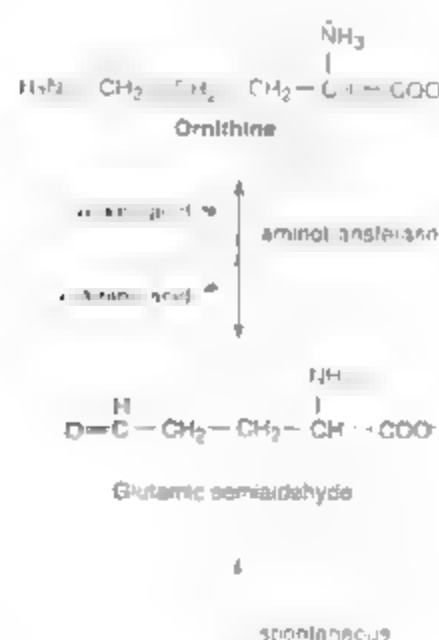
گلوتامات با واکنشی آغاز می‌شود که از ATP و NADH استفاده می‌کند (شکل ۲۷-۱۹) و نتیجه آن گلوتامیک سمی‌آلدئید می‌باشد. این ترکیب به‌طور خودبه‌خودی حلقوی شده



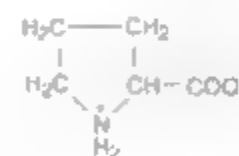
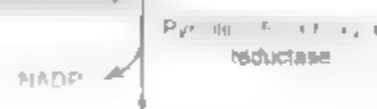
شکل ۲۶-۱۹ سنتز آرژینین در روده و کلیه



شکل ۲۷-۱۹ سنتز گلوتامیک سمی آلدئید



Δ¹Pyroline-5-carboxylate



Proline

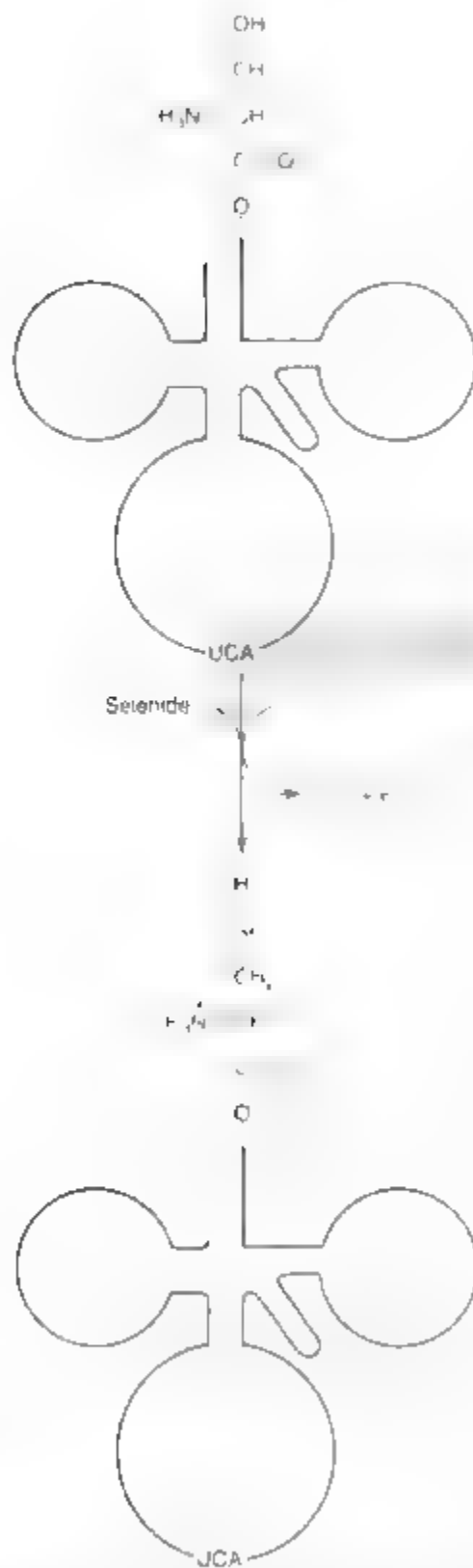
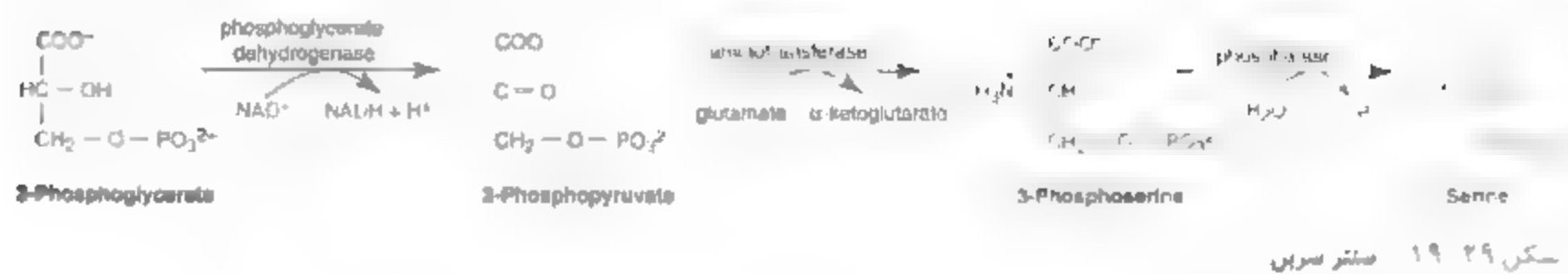
شکل ۲۸-۱۹ سنتز اورنیتین و پرولین از گلوتامیک سمی آلدئید یک ترکیب واسطه مشترک

ناتوانی در تبدیل گلوتامیک سمی آلدئید به پرولین منجر به تجمع گلوتامیک سمی آلدئید در خون می‌گردد. وقتی این سمی آلدئید تراکم امه می‌شود، تولید اورنیتین می‌کند (شکل ۲۸-۱۹).

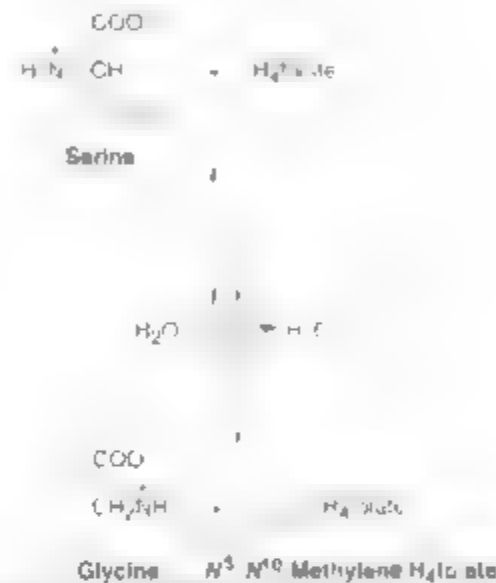
سرین سنتز سرین از ۳-هسفوگلیسریت با استفاده از ترکیبات واسطه فسفریله انجام می‌شود (شکل ۲۹-۱۹). جذبی فسفات مرحله آخر تولید این اسید امینه است. سرین نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کند، زیرا به عنوان پیش‌ساز گابا و D-سرین عمل می‌کند که نوروترانسمیتر هستند.

سرین پیش‌ساز برای گروه کوفاکتور-مانند موجود در آنزیم‌های پیروویل^۱ می‌باشد.

^۱ Pyruvyl enzymes



شکل ۱۹-۳۱ تولید سلفوسیتیل tRNA از سرین
tRNA از طریق یک ترکیب واسطه فسفوسرین tRNA می‌باشد



شکل ۱۹-۳۰ کلنس معمول واکس سرین هیدروکسی مین براسه‌هاست

۱۹-۴. سرین طی واکنشی که نیاز به پیریدوکسال فسفات و تر-
 به‌طور برگشت‌پذیر به گلبیین تبدیل می‌شود (ص ۱۴۳۴). N^{۱۰}, N^۵-
 پیل تر ایدروفلوات (N^۵, N^{۱۰}-THF) تولید می‌شود (شکل ۱۹-۳۰). تقاضا برای سرین
 با گلبیین و میراث N^۵, N^{۱۰}-THF، جهت این واکنش را تعیین می‌کند.
 سلفوسیتیل سرین به‌طور مکرر در سید آمینه‌ها به‌عنوان یکی از سلفوسیتیل
 می‌باشد. به‌طور خاص، گوناتیون پرکسیداز وجود دارد (شکل ۱۹-۳۱).
 در mRNA مربوط به سلفوسیتیل، کدون UGA که معمولاً به‌عنوان یک کدون خاتمه
 عمل می‌کند، به‌عنوان یک کدون برای سید آمینه (ارتباط بالایی ۱۹-۳)، این اسید آمینه از سرین
 بعد از تولید seryl-tRNA^{Ser} به‌وجود می‌آید (ص ۲۸۹).
 پرولیزین به‌عنوان سید آمینه بیست دومی که توسط DNA کد می‌شود، اخیراً
 کشف شده است. این اسید آمینه نیز در پاسخ به یک کدون خاتمه قرار داده می‌شود و تنها
 در ماکتری‌های متابوزیک یافت شده است.

۵-۱۹. تجزیه اسیدهای آمینه

اسیدهای آمینه غیرضروری

گوناگون، لانس و سپاربات گوناگون دهد. در نهایت، با استفاده از این گوناگون، گروه‌های آمیدی گوناگون و آسپارازین با فعالیت هیدرولیتیک گوناگون و آسپارازینار برداشت می‌شوند. آرزپین توسط آرزیناز به اورنیتین متابولیزه می‌شود. ترانس-بیامپون آلانین، آسپاراتات و گلوتماتات همراه با تولید به ترتیب پیرووات، اگرانواستات و α کتوگلوتمارات می‌باشد.

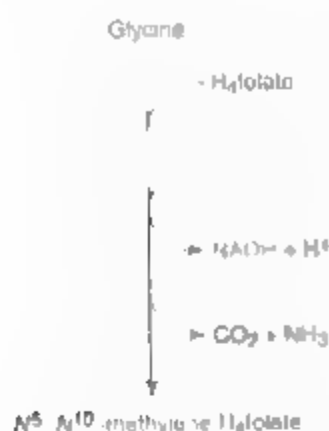
گلیسین یک کمپلکس تجزیه‌کننده گلیسرین است که به CO₂ و آمونیاک می‌شود.
نکی (۱۹-۳۲). این واکنش در آزمایشگاه قابل برگشت می‌باشد، ولی به دلیل اینکه مقادیر
 N^{δ} , N^{10} -THF بسیار بالاتر از غلظت‌های فیزیولوژیکی آنها می‌باشد،
در ر نمی‌باشد. سیستم آنریمی تجزیه گلیسرین (سیستم تجزیه کننده گلیسرین)
... ...
هیبرگیسمی غیرکوئیک'^(NKH) ممکن است حاصل بقصی در یکی از این انتریم‌ها
شد (ارتباط با لیس ۴-۱۹).

سرین تحریریه سرین به ۲ هفتگلیسپرات مشابه ستیز آن می باشد، پیه عبر از ایکه در تخریب
- توسط سائستفراوه سیدد - سیدد - سیدد - سیدد - سیدد - سیدد - سیدد - سیدد - سیدد - سیدد -
تیره های این دو مسیر، یکی بستند (شکل ۳۴-۱۹)، به طریق دیگر، سرین ممکن است
- ردیف دادن گروه آمینو به صورت NH_4^+ ، توسط سرین دهیدواتاز به پیرووات متابولیزه
شود (شکل ۳۴-۱۹). سرین همچنین به گلیسین متابولیزه می گردد. سرین یکی از امیدهای
مندی است که مسیرهای تحریریه مختلفی - - - - - حسب - - - - - در بدن یک
حیوان می شود.

هېډرگلیسینمی غیرکوتوتیک: آنسفالوپاتی گلیسینلی

هیپوکیسمی غیرکونیک با کمود دهنی شدید و تشعشع مشخص می شود. بسیاری از اطفال مبتلا رنده نمی مانند این بیماری بسیار شدید رکتواسیدوز در ماههای های مربوط به متابولیسم سیدهای آمیبه محدود تشعشع داده شود که در آن نیز مقادیر گلیسین حد و می باشد کمود فعالیت کمپلکس تجربه کننده گلیسین در هموزیت های نسبی بیماران متعدد نشان داده شده است و مطالعات ایزوتوپی در بدن غیرفعال بودن این آنزیم را مورد تأیید قرار داده اند آنفالو پاتی

گلیسینی (۵۸۹۹-۶ OMIM) می‌تواند در حدود شش ماهگی یا بعد از آن نمایان شود. بیماری با شروع دیررس، با عقب‌ماندگی ذهنی حریف و مشکلات مربوط به سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود شدت این بیماری مطرح می‌کند که تجربه گلیسین اهمیت زیادی در متابولیسم گلیسین دارد. گلیسین یک نوروترانسمیتر مهار کننده است که احتمالاً برخی مشکلات عصبی بین بیماری را توجیه می‌کند. در برخی موارد، درمان با کتامین یا دکسترومتورزان، آنتاگونیست گیرنده NMDA مفید بوده است.



شکل ۳۲ ۱۹ تجربه گلیسیس وابسته به پیریدوکال
صفات است.

1. Nonketotic hypoglycaemia



کمبودهای موجود در مسیر گلوتامیک سمی آلدئید

پیرولین ۵- کربوکسیلات سنتاز

کمبود پیرولین ۵- کربوکسیلات سنتاز (به صورت سنتاز نیز یافت می شود) (OMIM ۱۳۸۲۵۰) که از گلوتامات با ترانس آمیناسیون تولید گلوتامیک سمی آلدئید می کند، همراه با علائم جدی است. هیپرپیرولینمی، هیپراوریتیمی و هیپرآمونمی منجر به کاتاراکت، عقب ماندگی ذهنی، لرزدگی مفعلی و قابلیت ارتجاعی بالای پوست می شوند. کمبود احبر وا هیپرپیرولینمی II گویند. افزایش غلظت پیرولین ۵- کربوکسیلات در این بیماری سبب غیرفعال سازی پیریدوکسال فسفات شده و این به مشکلات عصبی منتهی می شود.

اورنیتین کتواسید آمینوترانسفراز (OAT یا OKT) (OMIM ۲۵۸۷۰) یک آنزیم قابل برگشت وابسته به پیریدوکسال فسفات است که گلوتامیک سمی آلدئید را به اورنیتین تبدیل می کند. کمبود این آنزیم منجر به هیپراوریتیمی و آنروپی gyrate منتهی به کوری شانه می شود. از دست رفتن فیبرهای عصبانی در انتها ممکن است با از دست رفتن کراتین فسفات در عضله مرتبط باشد. زیرا کمبود اوریتین منجر به کمبود آرژینین خواهد شد. آرژینین برای ستر کراتین مورد نیاز است برخی انواع این کمبود آنزیمی به درمان با ویتامین B₆ پاسخ می دهند. محدودیت پروتئین غذایی توصیه می شود.



شکل ۳۶-۱۹ متابولیسم ترونین، مسیر اصلی رنگی است

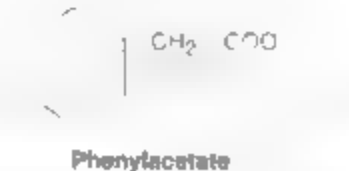
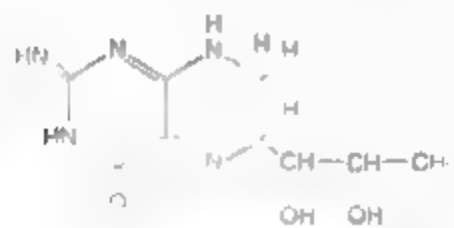
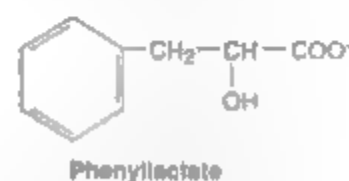
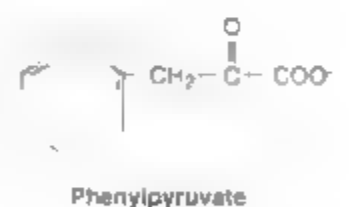
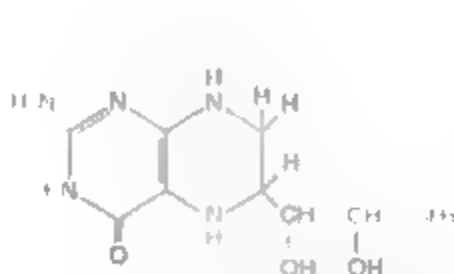
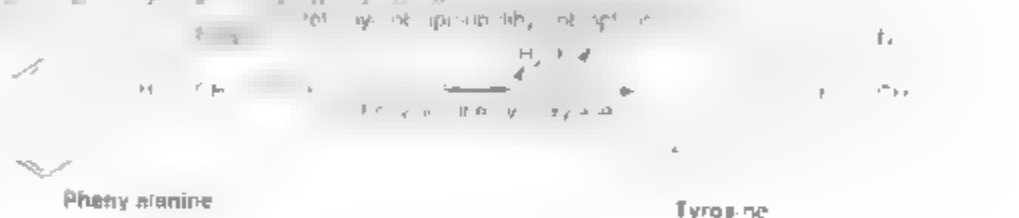
می‌تواند از طریق تولید گنیسین در مخزن یک-گرنه همکاری داشته باشد. در یک مسیر متداول‌تر، سرین دهیدراتاز (ص ۱۰۲۷) ترنوبین را به α -کتوتیارات تبدیل می‌کند. کمپلکسی مشابه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ترکیب اخیر را به پروپویل-کوآ تبدیل می‌کند که خود به سوکسیل-کوآ تبدیل می‌گردد.

فنیل‌آلنین فنیل‌آلین و تیروزین با یکدیگر مورد بحث قرار می‌گیرند، زیرا تیروزین با هیدروکسیلاسیون فنیل‌آلین تولید می‌شود و اولین محصول در تجربه فنیل‌آلین است به همین دلیل، تیروزین معمولاً به عنوان اسید آمینه ضروری در نظر گرفته نمی‌شود، در حالی که فنیل‌آلین یک اسید آمینه ضروری است. به طور طبیعی، سه چهارم فنیل‌آلین خورده‌شده توسط فنیل‌آلین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌شود؛ (شکل ۱۹-۳۷) این سه نیمی از فنیل‌آلین را تشکیل می‌دهد، سه نیمی دیگر هیدروکسی‌پیرین می‌شود. بیوپترین از نظر داشتن حلقه پتریدین شبیه اسید فولیک است، ولی ویتامین بیست بیوپترین از GTP سنتز می‌شود.

افراد مبتلا به فنیل‌کتوزی (ارتباط بالبی ۷-۱۹) نمی‌توانند فنیل‌آلین را به تیروزین تبدیل کنند. در نتیجه فنیل‌آلین ممکن است تا ۲۰ برابر میزان طبیعی افزایش یابد. مقداری از فنیل‌آلین اضافی به فنیل‌پیرووات ترانس آمینه می‌شود که خود به فنیل‌استات و فنیل-

داشید تبدیل می‌گردد. شکل ۱۹-۳۹

فنیل‌آلین هیدروکسیلاز تبدیل فنیل‌آلین به تیروزین را کاتالیز می‌کند.



شکل ۱۹-۳۸ بیوپترین ۸.۷۶.۵ تراهایدروبیوپترین کوفاکتور مورد نیاز هیدروکسیلاسیون است و به ۸.۷ دی‌هایدروبیوپترین اکسیده می‌شود، دی‌هایدروبیوپترین توسط دی‌هیدروسومونین، سوکسر و NADH حیا می‌شود.

شکل ۱۹-۳۹ محصولات جزئی متابولیسم فنیل‌آلین

فہرست کتب و تہذیبی

فیل کتویری (PKU) (۲۶۱۶۰۰ OMIM) شایع ترین بیماری حاصل از کمبود یک آنزیم در متابولیسم اسیدهای آمینه است و مطالعات گسترده‌ای بر روی آن انجام شده است. نام این بیماری از دفع اسید فنیل پیروویک، یک اسید آمینه، در ادرار گرفته شده است. فنیل لاکتات (شکل ۳۹-۱۹)، شکل احیاء شده فنیل پیرووات، و فنیل استات نیز دفع می‌شوند. دفع فنیل - استات به ادرار یک بوی «موشی» می‌دهد. در ادرار افراد سالم، این سه متابولیت نه‌ها به مقدار کم وجود دارند. این بیماری از نوع اتورومال مغلوب بوده و بیش از ۲۰۰ واریانت آلی آن شرح داده شده است. علائم عقب ماندگی ذهنی، احتمالاً به دلیل مهار پیرووات کربوکسیلاز در مغز توسط مقادیر زیاد اسید فنیل پیروویک، همراه با این بیماری را می‌توان با یک رژیم غذایی - فنیل آلانین کم پیشگیری نمود. رهیافت درمانی دیگری که مورد بررسی قرار گرفته است، افزودن آنزیم گیاهی فنیل آلانین آمینو لیاز به رژیم غذایی است. این آنزیمی با پایداری غیر معمول است که می‌تواند در محرای گوروش فنیل آلانین غذایی را متابولیزه کند. در بسیاری از قسمت‌های جهان،

کعبود اتورمال معلوب فیل آلانین هیدروکسیلاز است. PKU درمان نشده تقریباً همیشه منجر به علائم عصبی شدید و IQ بسیار پایین می شود. کودکانی که از مادران مبتلا به PKU درمان شده متولد می شوند نیز این علائم را نشان می دهند.

رنگ روشن مشخص پوست و چشم ناشی از کهش تولید رنگدانه به دلیل کمبود تیروزین می باشد. هیپوتیروزیسمی ممکن است منجر به یک کاهش در سنتز کانکول آمین شود. درمان متداول از طریق غذای ماسخنگی با فیل آلانین کم، ولی حاوی تیروزین، برای حدود ۴ تا ۵ سال و به دنبال آن محدودیت پروتئین تا چندین سال دیگر یا تا آخر عمر، صورت می گیرد. اسپاراتام که یک شیرین کننده مصنوعی است، معمولاً اجتناب می شود. هر چند نشان داده شده است که میزان فیل آلانین را تنها به میزان کمی در خون افزایش می دهد. حدود ۳/۳ بوزانان مقادیر بالای فیل آلانین، هیدروکسیلاز طبیعی دارند، ولی دچار نقش در سنتز بیوپترین یا احیاء شکل اکسیده

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

نیروزین: متابولسم تیروزین با ترانس آمیناسیون آن توسط تیروزین آمینوترانزفراز اغاز می شود که همراه با تولید p- هیدروکسی فیل پیرووات است (شکل ۴۰-۱۹). این آنزیم توسط کمپلکس کورتیکوئیدها و تیروزین غذایی تحریک می شود (ارتباط بالینی ۸-۱۹). ادامه اکسیداسیون p- هیدروکسی فیل پیرووات به هموزنیسات منتهی می شود (ارتباط بالینی ۹-۱۹). سپس حلقه آروماتیک توسط هموزنیسات اکسیداز حاوی آهن شکسته شده و تولید مائیل- استوآستات می گردد. ترکیب اخیر از شکل سپس به ترانس ایرومیرید شده تا هوماریل استوآستات بدست آید؛ آنزیم کاتالیزه کننده مائیل استوآستات ایرومراز می باشد که به نظر می رسد فعالیت نیاز به گلوکوناتیون دارد. هومارات در چرخه TCA برای تولید انرژی با تیروزین به مصرف می رسد. استوآستات می تواند به صورت استیل کوآ برای سنتز لیپیدها تبدیل شود.

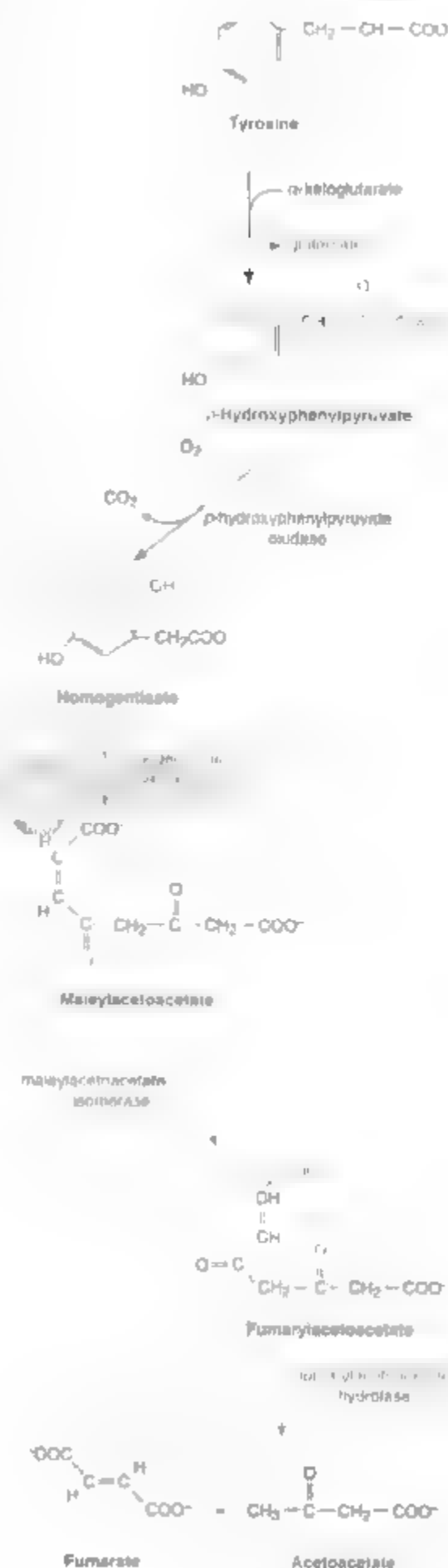
همومستثنی تولید شود. هرچند، میبستین با انتقال اتم سولفور مشتق از متیونین به گروه

هیدروکسیل سرین می‌تواند سنتز گردد. تا زمانی که منبع متیونین کافی است. میتیل غیر ضروری می‌باشد. مصرف اتم‌های مجرای متیونین و سیستئین یک مثال مهم برای این موضوع می‌باشد که سلول‌ها به چه طریقی مسیرهای خود را براساس نیازهای فوری به انرژی یا اهداف دیگر تنظیم می‌کنند.

وقتی میزان زیادی متیونین وجود دارد، اتم‌های کربن آن می‌تواند برای تولید انرژی یا گلوکونوژنز مصرف شده و سولفور آن به صورت گروه سولفیدریل سیستئین باقی بماند. سکر ۴۱-۱۹ مسیر متیونین-سیستئین می‌دهد که بسته به سطح انرژی -
برسد که می‌تواند به عنوان فاکتور ATP- γ -S استفاده شود. S-آدنوزیل-
متیونین (یا مخفف AdoMet یا SAM) تولید شود. این یون سولفونیوم شدیداً واکنشگر بوده و این متیل یک گروه ترک‌کننده خوب است. AdoMet به عنوان یک دهنده گروه متیل در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت. بعد از اینکه متیل ترنسفرار گروه متیل را برداشت.



شکل ۴۱-۱۹ سنتز S-آدنوزیل متیونین.



شکل ۴۰-۱۹ تجزیه نپروژین.



بیر وزینمی ها

فیروزبسی، نوم: ۱

[illegible]

فیروزیتھی نوم II

تیروزیسمی نوع II (OMIM ۲۷۶۶۰۰) حاصل عدم وجود یا کمبود تیروزین آمینوترانسفراز می باشد که منجر به تجمع و دفع تیروزین و متابولیت های آن می شود. این بیماری همچنین تحت عنوان تیروزیسمی چشمی، پوستی شاخته شده می باشد و منجر به ایجاد ضایعات چشمی و پوستی به همراه غشاماندگی دهی می شود. ضایعات پوستی اولیه می تواند بخصوص بر روی کف پاها شدید باشد. این حالت اساساً با رژیم غذایی دارای فنیل آلانین و تیروزین کم درمان می شود. هر دو نوع تیروزیسمی او II اتوروغال معلوب و مادر هستند

تیروزیومی نوم ۱۱۱

تیروزیمی نوع III (OMIM 276710) حاصل یک کمبود در بیماری ارثی مغلوبی می باشد که به دلیل جهش در 4-هیدروکسی فیل پرووات دهیدروژناز (HPD) رخ می دهد. نتیجه افزایش بسیار زیاد غلظت متابولیت های

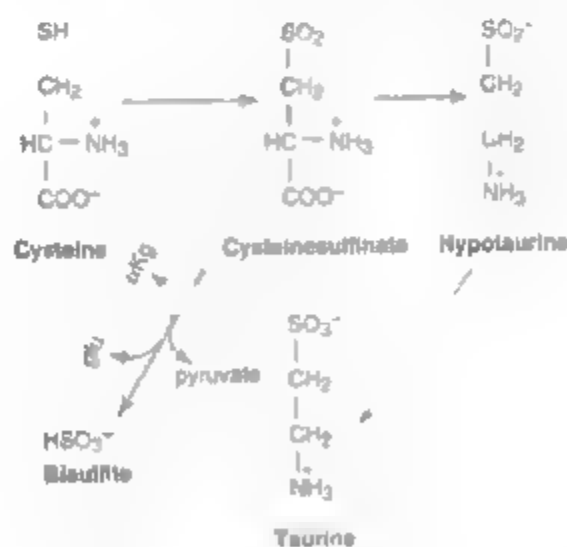
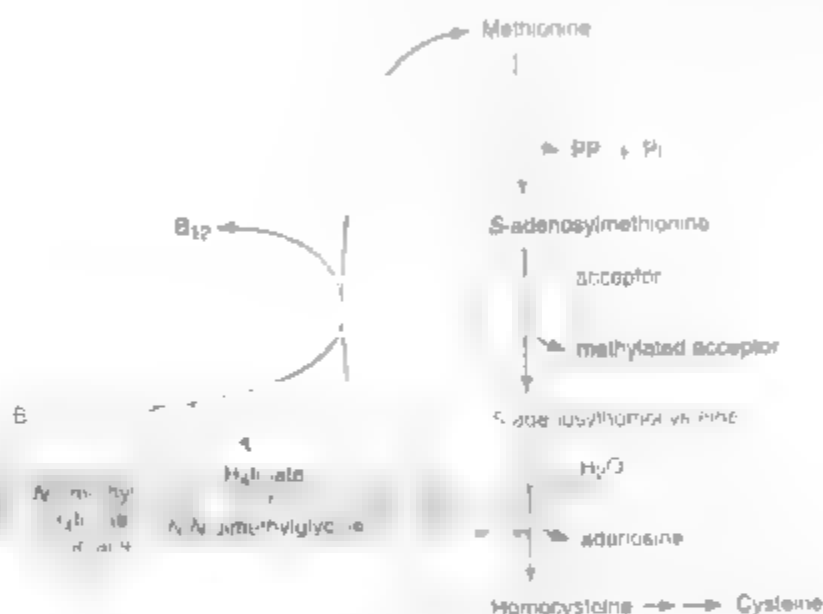
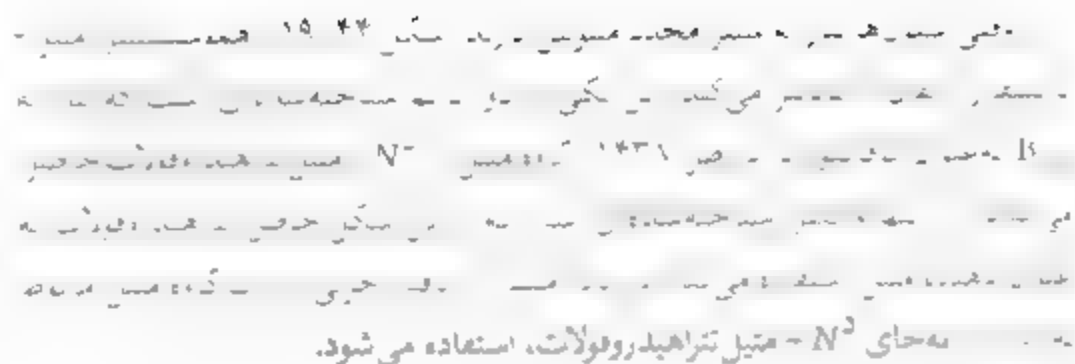
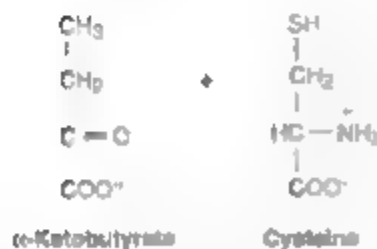
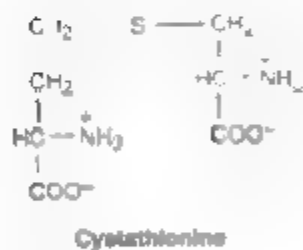
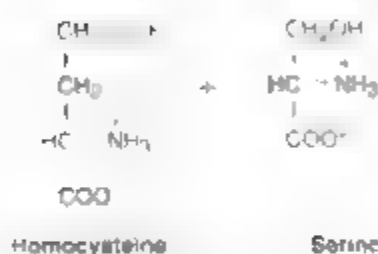
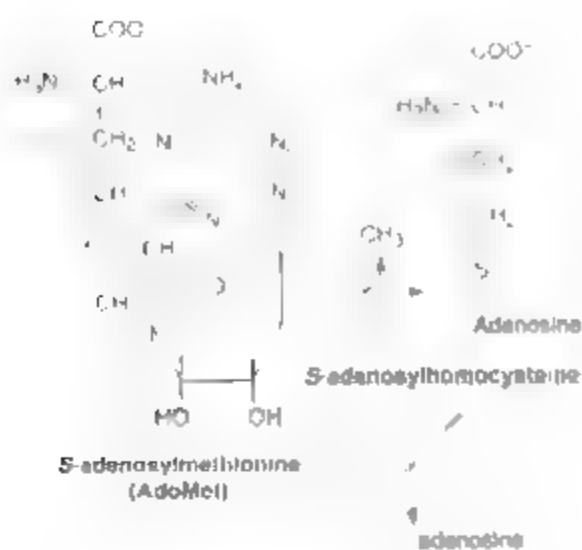
1. 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione

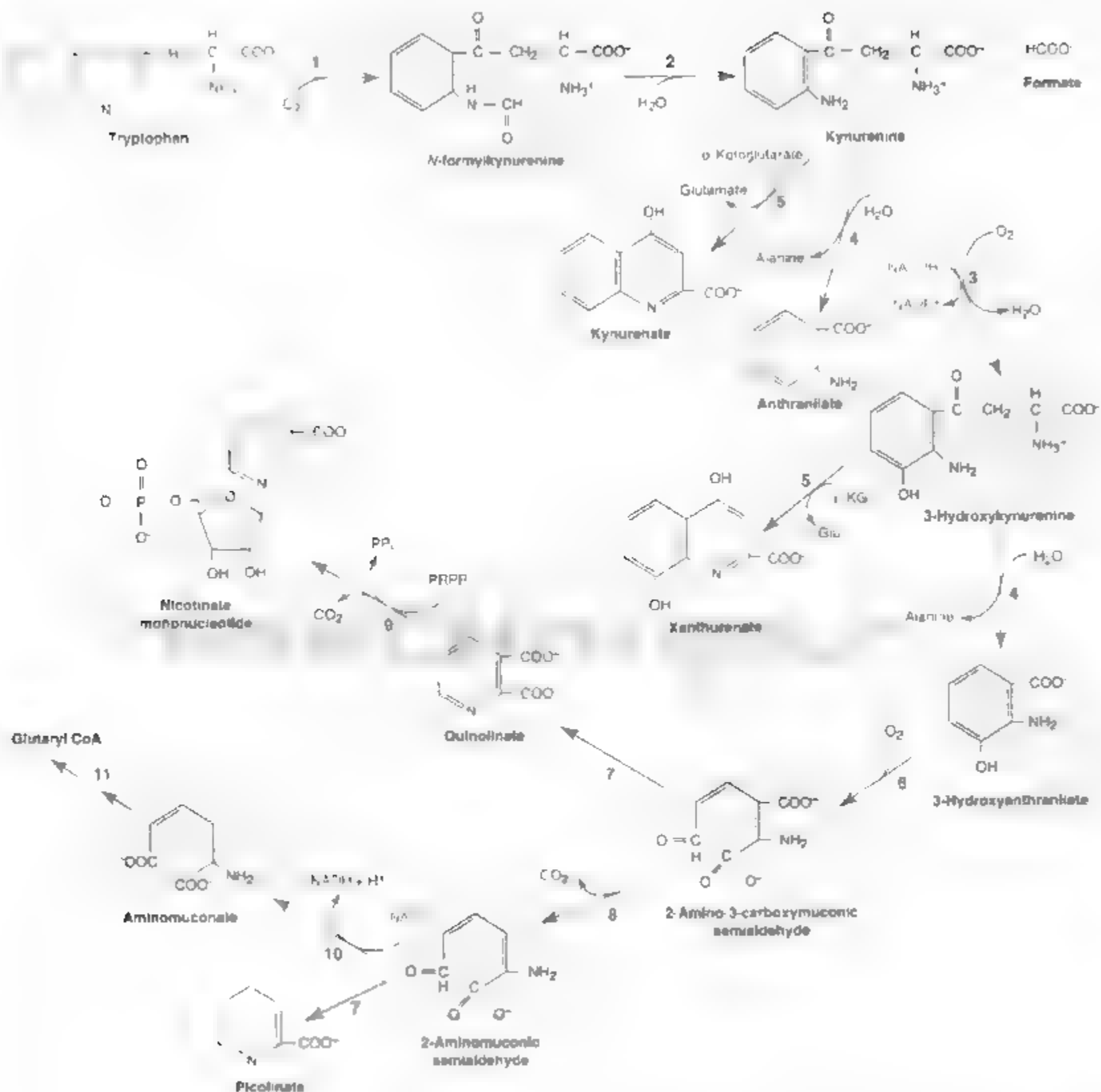
آلکایتونوری (OMIM ۲۰۳۵۰۰)

و نیز «حشای دانی منابولیم» که مورد شاسایی فرور گرفت، آنگه بنوری بود مبتلایان به کسود هموزیتیسات ۲،۱-دی اکسیداز (HGD)، نه ... تمامی تیورین خود
- ... می کشد اسید هموزنتیسیک به کیوی مربوطه تو اکسیده شده که بیمبره شده و یک رنگ شادید تیره را به وجود می آورد. در ابتدای زندگی، بزرگی ادرار آنها رخداد این بیماری است. هموزنتیسات موجود در مایعات بدن به اهستگی به رنگدانه هایی اکسیده می شود که در استخوان ...
همچنین محل های دیگر رسوب کرده و به دلیل رنگ گل آخری رسوب، به این حالت آگروتورین^۳ گفته می شود. معتقدید این رسوب با آتوریت همراه به خصوص در عجاج، مرنط است. بی سیون^۴ که عذف کش تری - کوبی مهار کرده^۵ - هیدروکسی فیا پیرووات دی اکسیداز است. برای

درمان آلکاپتوزوری مورد تأیید قرار گرفته است. مهار کننده دیگر این آنزیم، یعنی ۲- (۲-نیترو-۴-نوی فلورو متیل بنزونیل) -۳،۱-میکلو هگزان دیون (NTBC)، نیز برای درمان مورد استفاده قرار گرفته است. تداخل غذایی توصیه می شود. معالجه آلکاپتوزوری توسط برخی بالغ گردد^۵ که برای اولین اساس ژنیک اتورومال معلوبان را نشان داد، شامل تشریح یک سابقه غیر معمول در بیماری بود که به دلیل درمان این وضعیت که اغلب یک

1 Ochre 2 Ochreous 3 Nitrisone
4 " " Nitro 4 trifluoromethylbenzene 5 2-ethylhexanone
5 Anhydrous Glycerol





شکل ۱۹-۴۶ متابولیسم تریپتوفان. مسیر اصلی در کادرهای سایه دار نشان داده شده‌اند. آمینوهای که با عدد مشخص شده‌اند عبارتند از: (۱) تریپتوفان اکسیژناز، (۲) کیمورین فورامیداز، (۳) کیمورین هیدروکسیلاز، (۴) کیموریناز، (۵) آمونوترانسفراز، (۶) هیدروکسی آنترانیلات اکسیداز، (۷) واکش تیرآزمی خودبه‌خودی، (۸) پیکولینات کربوکسیلاز، (۹) کمولسات فسفوریل ترانسفراز، (۱۰) آلدنید دهمدروراز، و (۱۱) مجموع پیچیده‌ای از واکنش‌ها.

هیدرلیزیسمی و عدم تحمل پروتئینی لیزینوریک

کمبود آنزیم α -آمینو دیپیک سمی آلدنید ستاز در تعداد کمی از افراد مشاهده می‌گردد که لیزین و مقادیر کمتر ساحاروپسین را دفع می‌کند. سطح لیزین در ادرار و ادرار در هیدرولیزاری را دارد در ساحاروپسینی مقدار از $OMIM\ 238700$ است. این حالت می‌تواند منجر به لیگمان‌ها و عضلات شل، تشنج و کم‌خونی شود. لیزین می‌تواند منجر به لیگمان‌ها و عضلات شل، تشنج و کم‌خونی شود. عدم تحمل خانوادگی پروتئینی لیزینوریک ($OMIM\ 272700$)، حالت حدی تری است که به دلیل بازسایید در انتقال اسیده‌های آمینه دی‌دریک در عرض عشاء معط روده و این‌تلیوم تولی کنبه به وجود می‌آید. میران پلاسمایی

لیزین، آرژینین و اورنی‌تین به یک سوم تا یک دوم حالت طبیعی کاهش می‌یابد. بیماران ممکن است در زمان طفولیت تشخیص داده نشوند. در این حالت کربن و هیدروژن در ادرار به نسبت یک به سه می‌باشد. حاوی گوشت به وجود می‌آید. دفع سیترویلین افزایش می‌یابد. معتقدند این افزایش به دلیل کمبود لیزین و آرژینین است. ترکیبات وسط چرخه ویر، در کبد می‌باشد که ظرفیت چرخه را محدود می‌کند. بر همین اساس، مکمل خوراکی سیترویلین مانع هیپرامویمی می‌شود. خصوصیات دیگر شامل موی مارک، تحلیل عضلاتی، و بوی استخوان می‌باشد که ممکن است انعکاسی بر سینه باشد ناشی از کمبود لیزین و آرژینین است.



شکل ۱۹-۲۸

لیزین و پیکولات

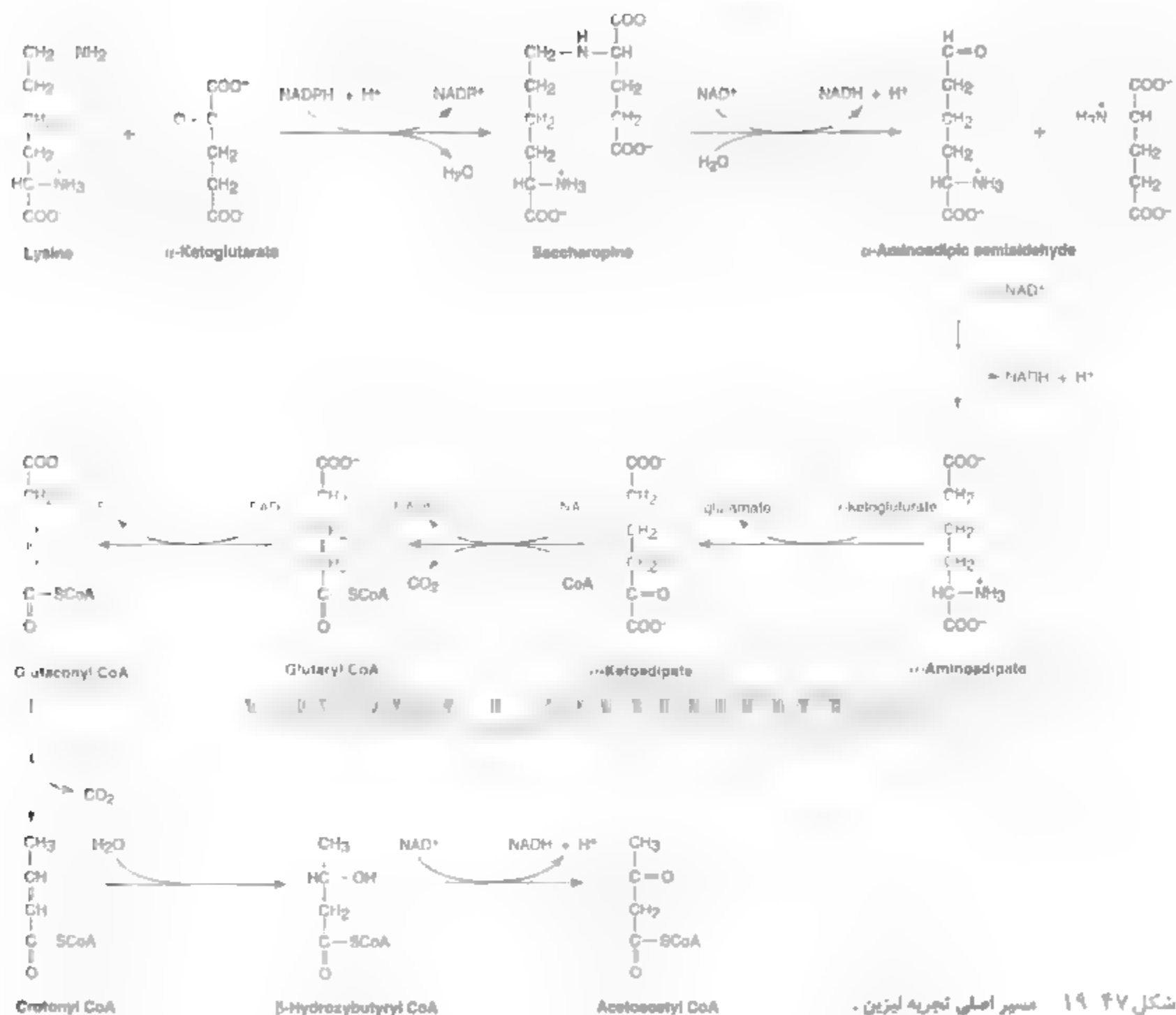
یک مسیر جری متابولسم لیزین همراه با برداشت گروه α -آمینو و جریان از طریق ترکیب پیکولات حلقوی می‌باشد (شکل ۱۹-۲۸ را ببینید) که در سطح ترکیب واسطه سمی آلدنیدی به مسیر اصلی متصل می‌گردد. این مسیر حتی در موارد کمبود آنزیم‌ها در قسمت ابتدایی مسیر اصلی، جایگزین این مسیر نمی‌شود (شکل ۱۹-۲۷ را ببینید).

هیستیدین، هیستیدار یون امونوم اراد را از هیستیدین آزاد کرده و ترکیبی با یک پیوند دوگانه به نام اوروکانات را باقی می‌گذارد (شکل ۱۹-۲۹). با دو واکنش بعدی تولید فوریمپیرگوتانات $FIGLU$ می‌شود. سپس گروه فوریمپیر $FIGLU$ به هیدروفلوات تبدیل می‌شود. محصول نهایی این مسیر هیدروفلوات است. این واکنش‌ها در کبد و کلیه رخ می‌دهد. $FIGLU$ از طریق ادرار دفع می‌شود. دفع ادراری $FIGLU$ بعد از یک دور خوراکی هیستیدین، نشانه تشخیصی کمبود فولات است (ارتباط بادیسی ۱۴-۱۹).

اسیده‌های آمینه شاخه‌دار

متابولسم اسیده‌های آمینه شاخه‌دار^۱ ($BCAAs$) والین، ایزولوسین و لوسین از این نظر غیرمعمول است که در عضلات شروع می‌شود $NADH$ و $FADH_2$ حاصل از متابولسم این اسیده‌های آمینه، آنها را به منابع فوق‌العاده انرژی تبدیل کرده است. فعالیت $BCAA$ آمینوترانسفراز در عضلات بیشتر از کبد است. با وجود اینکه این اسیده‌های آمینه تولید محصولات متعاقبی می‌کنند، ولی مراحل ابتدایی متابولسم آنها مشترک است. $BCAA$ آمینوترانسفراز سه ایزوزیم با توزیع بافتی متفاوت دارد. برخی از آنها در سیتوزول و برخی در میتوکندری وجود دارند (شکل ۱۹-۵۰). دو مورد از این ایزوزیم‌ها هر سه $BCAA$ را متابولیزه می‌کنند و یکی برای لوسین اختصاصی است. گرسنگی سبب افت $BCAA$ آمینوترانسفرازهای عضلاتی می‌شود. α -کتو اسیده‌های شاخه‌دار حاصل به طریق اکسیداتیو توسط یک کمپلکس آنزیمی عشاء د حلی میتوکندری مشابه کمپلکس پیرووات د هیدروژناز دکربوکسیله شده و تولید $NADH$ و CO_2 می‌کند. هر سه این α -کتو اسیده‌های شاخه‌دار توسط همین آنزیم اکسیده می‌شوند.

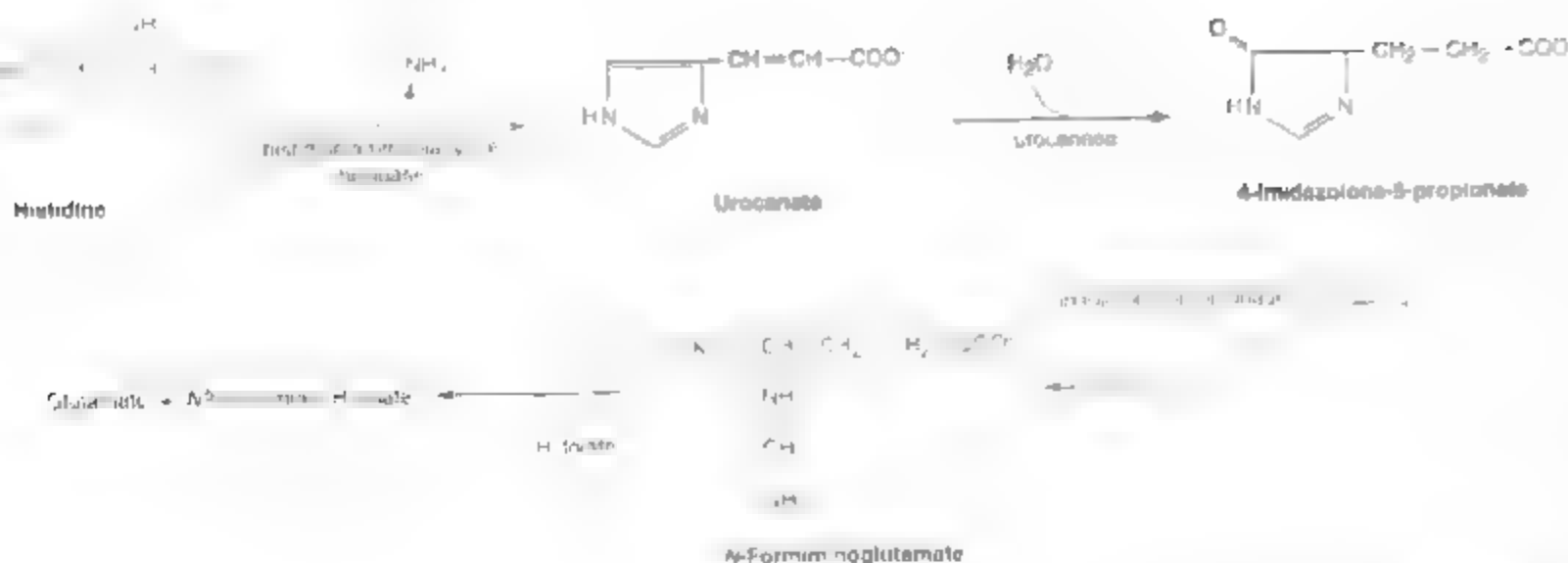
1 Branched chain amino acids



شکل ۱۹-۴۷ مسیر اصلی تجزیه لیزین.

شکل فعال‌تر در کبد طی حالت تغذیه شده و در عضله هنگام گرسنگی وجود دارد که انعکاسی متبلیسم‌ها BCAA‌های غذایی توسط کبد و BCAA‌های عضلانی برای فراهم‌سازی ... ی در حالت ناشتا می‌باشد. ترکیبات کوآ حاصل یک کربن کمتر از اسیدهای آمینه مربوطه دارند و در مرحله بعد تحت تاثیر انزیمی قرار می‌گیرند که شبیه اولین دهیدروژناز β-اکسیداسیون اسیدهای چرب است (ارتباط بالسی ۱۵-۱۹).

والین و ایزولوسین: این دو اسید آمینه مسیر اکسیداسیون مشترکی را با فرودن آب به پیوند دوگانه ادامه می‌دهند تا یک ترکیب واسطه هیدروکسیله تولید شود (شکل ۵۱-۱۹). گروه هیدروکسیل موجود بر روی مشتق ایزولوسینی توسط NAD⁺ اکسیده شده و به دنبال آن در ... - دیلید استیل کوآ و پروپیونیل کوآ می‌شود. مشتق والینی کوآ را از دست داده و سپس



بازرسی هیستیدین

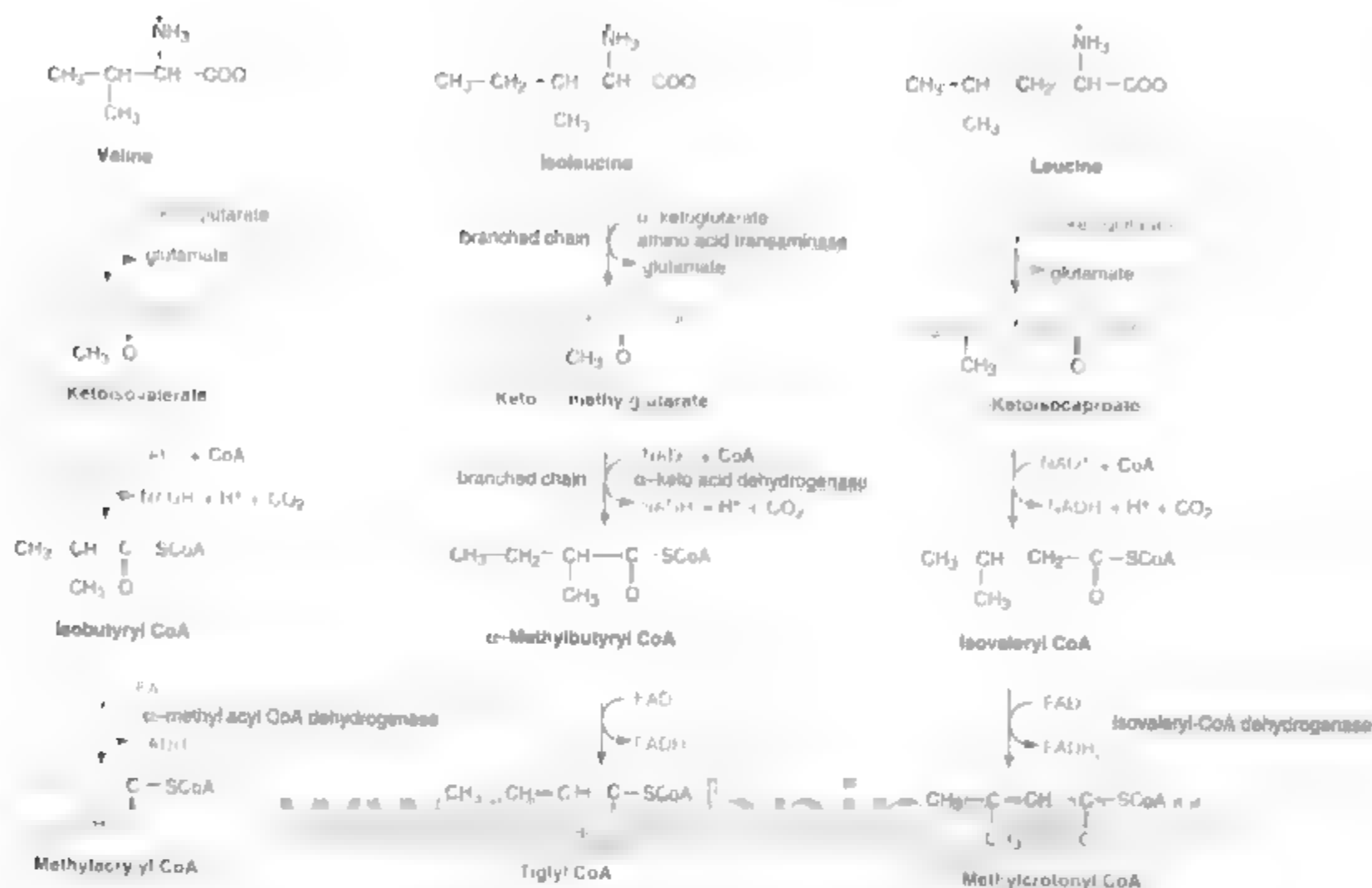
هیستیدینی و کمبود فوریمینوترانسفراز

هیستیدین یکی از اسیدهای آمینه ضروری است. در صورتی که سطح هیستیدین در خون کاهش یابد، می‌تواند نشانه‌ای از کمبود فوریمینوترانسفراز باشد. OMIM ۲۳۹۱۰۰: نوزادان مبتلایان به این کمبود، سطح هیستیدین در خون آنها کاهش یافته و سطح فوریمینوترانسفراز در سرم آنها کاهش یافته است. علائم بالینی شامل کاهش وزن، کاهش اشتها، و کاهش رشد است. تشخیص این کمبود با اندازه‌گیری سطح هیستیدین در خون و فوریمینوترانسفراز در سرم امکان‌پذیر است.

هیستیدین یکی از اسیدهای آمینه ضروری است. در صورتی که سطح هیستیدین در خون کاهش یابد، می‌تواند نشانه‌ای از کمبود فوریمینوترانسفراز باشد. OMIM ۲۳۹۱۰۰: نوزادان مبتلایان به این کمبود، سطح هیستیدین در خون آنها کاهش یافته و سطح فوریمینوترانسفراز در سرم آنها کاهش یافته است. علائم بالینی شامل کاهش وزن، کاهش اشتها، و کاهش رشد است. تشخیص این کمبود با اندازه‌گیری سطح هیستیدین در خون و فوریمینوترانسفراز در سرم امکان‌پذیر است.

نوسط NAD^+ به متیل هائونات سمی آلدئید اکسیده می‌شود که خود به پروپیونیل کوآ تبدیل می‌گردد.

لوسین در این مرحله، متابولیسم لوسین از دو BCAA دیگر جدا می‌شود. β -متیل کروتونیل کوآ کربوکسیله، سپس هیدروکسیله و نهایتاً به استوئات و استیل کوآ تجزیه می‌شود (شکل ۱۹-۵۲). یکی از ترکیبات واسطه β -هیدروکسی- β -متیل گوناریل کوآ می‌باشد که یک ترکیب واسطه در ستر سینوزولی استرول‌ها است (ص ۹۶۸)، از آنجایی که تجزیه BCAA در مینوکلدی رخ می‌دهد، این دو مخزن نایکدیگر محدود نمی‌شوند. لوسین همچنین یک مسیر حشری دیگر دارد (شان داده نشده است) که منجر به ترشح اسید ۳-هیدروکسی- و لریک می‌شود و در صورت وجود نقص در مسیر تجزیه لوسین می‌تواند به مصرف برسد.



شکل ۱۹-۵۰ واکنش‌های مشترک در تجزیه اسیدهای آمینه شاخه‌دار.

پروپیونیل کوآ به سوکسیل کوآ متابولیزه می‌شود

محصول انتهایی متابولیسم ایزولوسین، والین، ترئونین، متیونین، اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد و تجزیه زنجیر جانبی کلسترول، پروپیونیل کوآ می‌باشد. اولین مرحله در تبدیل پروپیونیل کوآ به سوکسیل کوآ توسط پروپیونیل کوآ کریبوسیلاز کاتالیز می‌شود که حاوی یک یونین با اتصال کووالان به گروه ۴-آمیوئیک و یک ریشه بیرین بوده (شکل ۱۹-۵۳) و تولید D-متیل مالویل کوآ می‌کند. یک واسمار این مخلوط را به D- و L-متیل مالویل کوآ تبدیل می‌کند. متیل مالویل مونار که بار به ۵-دکسی آدوریل کوآلامین (منفی از ویتامین B₁₂) دارد، ایزومر L را به سوکسیل کوآ تبدیل می‌کند. این دومین مرحله شلخته‌شده‌ای است که وابسته به ویتامین B₁₂ می‌باشد (ص ۱۴۳۸). این واکنش بسیار غیرمعمول است که یک متیل زنجیر جانبی را برداشته و آن را به صورت یک گروه متیل در اسکمت ترکیب قرار می‌دهد (ارتباط بالایی ۱۶-۱۹).

بیماری ادرار شیره افرا و سایر بیماری‌های مربوط به مسیرهای تجزیه اسیدهای آمینه شاخه‌دار

دهمی، کتواسیدوز و کاهش طول عمر را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد شدت بیماری با ماهیت پروتئین جهش‌یافته در ارتباط است. درمان غذایی برای کاهش کتواسیدمی شاخه‌دار در برخی موارد مؤثر است. کمبود آنزیم‌های درگیر در واکس‌های آخر اسیدهای آمینه شاخه‌دار عبارتند از توقف اکسید-اسیون ایزوالرئیل کوآ همراه با تجمع ایزوالرات (که به ادرار بوی پای عرق کرده را می‌دهد: OMIM ۶۰۷۰۳۶)، کمبود β -متیل کرونیل-کوآ کربوکسیلاز (که در آن ادرار بوی شیه گربه دارد: OMIM ۶۰۹۰۱۰)، کمبود β -هیدروکسی β -متیل گلوئاریل-کوآ لیاز (OMIM ۲۴۶۲۵۰)، و کمبود β -کتونیلاز که β -متیل استواسیل کوآ را تجزیه می‌کند (بدون اثر بر روی نخریه استواسات: OMIM ۲۰۳۷۵۰). در حالت اخیر، نمو طبیعی است و به نظر می‌رسد علائم تنها مرتبط با حملات کتواسیدوز می‌باشند.

کمبود ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل-کوآ دهیدروژناز منجر به دفع سویشرای مربوطه و گلیسیر گلیسین می‌شود. حدود یکسالگی اختلالات کبدی و دهنی به وجود آمده و بدون درمان غذایی، عقب‌ماندگی ذهنی

کمبود آنزیمی در کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار شایع نبوده و در نوزادان و کودکان کم سن منجر به اسیدوز می‌شود. موارد بسیاری نادری از هیپرولیسمی، اسیدمی، پروانریک و هیپرلوپین-ایزونیوسیمی گزارش شده است مطرح شده است که این حالات نشانه وجود آمینوترانسفرازهای اختصاصی برای والین، لوپین و پرولوسین می‌باشند. به طریق دیگر، جهش می‌تواند ویژگی یک آنزیم را تغییر دهد. شایع‌ترین بهنجاری کمبود کمپلکس ۲-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰-۱۱-۱۲-۱۳-۱۴-۱۵-۱۶-۱۷-۱۸-۱۹-۲۰-۲۱-۲۲-۲۳-۲۴-۲۵-۲۶-۲۷-۲۸-۲۹-۳۰-۳۱-۳۲-۳۳-۳۴-۳۵-۳۶-۳۷-۳۸-۳۹-۴۰-۴۱-۴۲-۴۳-۴۴-۴۵-۴۶-۴۷-۴۸-۴۹-۵۰-۵۱-۵۲-۵۳-۵۴-۵۵-۵۶-۵۷-۵۸-۵۹-۶۰-۶۱-۶۲-۶۳-۶۴-۶۵-۶۶-۶۷-۶۸-۶۹-۷۰-۷۱-۷۲-۷۳-۷۴-۷۵-۷۶-۷۷-۷۸-۷۹-۸۰-۸۱-۸۲-۸۳-۸۴-۸۵-۸۶-۸۷-۸۸-۸۹-۹۰-۹۱-۹۲-۹۳-۹۴-۹۵-۹۶-۹۷-۹۸-۹۹-۱۰۰-۱۰۱-۱۰۲-۱۰۳-۱۰۴-۱۰۵-۱۰۶-۱۰۷-۱۰۸-۱۰۹-۱۱۰-۱۱۱-۱۱۲-۱۱۳-۱۱۴-۱۱۵-۱۱۶-۱۱۷-۱۱۸-۱۱۹-۱۲۰-۱۲۱-۱۲۲-۱۲۳-۱۲۴-۱۲۵-۱۲۶-۱۲۷-۱۲۸-۱۲۹-۱۳۰-۱۳۱-۱۳۲-۱۳۳-۱۳۴-۱۳۵-۱۳۶-۱۳۷-۱۳۸-۱۳۹-۱۴۰-۱۴۱-۱۴۲-۱۴۳-۱۴۴-۱۴۵-۱۴۶-۱۴۷-۱۴۸-۱۴۹-۱۵۰-۱۵۱-۱۵۲-۱۵۳-۱۵۴-۱۵۵-۱۵۶-۱۵۷-۱۵۸-۱۵۹-۱۶۰-۱۶۱-۱۶۲-۱۶۳-۱۶۴-۱۶۵-۱۶۶-۱۶۷-۱۶۸-۱۶۹-۱۷۰-۱۷۱-۱۷۲-۱۷۳-۱۷۴-۱۷۵-۱۷۶-۱۷۷-۱۷۸-۱۷۹-۱۸۰-۱۸۱-۱۸۲-۱۸۳-۱۸۴-۱۸۵-۱۸۶-۱۸۷-۱۸۸-۱۸۹-۱۹۰-۱۹۱-۱۹۲-۱۹۳-۱۹۴-۱۹۵-۱۹۶-۱۹۷-۱۹۸-۱۹۹-۲۰۰-۲۰۱-۲۰۲-۲۰۳-۲۰۴-۲۰۵-۲۰۶-۲۰۷-۲۰۸-۲۰۹-۲۱۰-۲۱۱-۲۱۲-۲۱۳-۲۱۴-۲۱۵-۲۱۶-۲۱۷-۲۱۸-۲۱۹-۲۲۰-۲۲۱-۲۲۲-۲۲۳-۲۲۴-۲۲۵-۲۲۶-۲۲۷-۲۲۸-۲۲۹-۲۳۰-۲۳۱-۲۳۲-۲۳۳-۲۳۴-۲۳۵-۲۳۶-۲۳۷-۲۳۸-۲۳۹-۲۴۰-۲۴۱-۲۴۲-۲۴۳-۲۴۴-۲۴۵-۲۴۶-۲۴۷-۲۴۸-۲۴۹-۲۵۰-۲۵۱-۲۵۲-۲۵۳-۲۵۴-۲۵۵-۲۵۶-۲۵۷-۲۵۸-۲۵۹-۲۶۰-۲۶۱-۲۶۲-۲۶۳-۲۶۴-۲۶۵-۲۶۶-۲۶۷-۲۶۸-۲۶۹-۲۷۰-۲۷۱-۲۷۲-۲۷۳-۲۷۴-۲۷۵-۲۷۶-۲۷۷-۲۷۸-۲۷۹-۲۸۰-۲۸۱-۲۸۲-۲۸۳-۲۸۴-۲۸۵-۲۸۶-۲۸۷-۲۸۸-۲۸۹-۲۹۰-۲۹۱-۲۹۲-۲۹۳-۲۹۴-۲۹۵-۲۹۶-۲۹۷-۲۹۸-۲۹۹-۳۰۰-۳۰۱-۳۰۲-۳۰۳-۳۰۴-۳۰۵-۳۰۶-۳۰۷-۳۰۸-۳۰۹-۳۱۰-۳۱۱-۳۱۲-۳۱۳-۳۱۴-۳۱۵-۳۱۶-۳۱۷-۳۱۸-۳۱۹-۳۲۰-۳۲۱-۳۲۲-۳۲۳-۳۲۴-۳۲۵-۳۲۶-۳۲۷-۳۲۸-۳۲۹-۳۳۰-۳۳۱-۳۳۲-۳۳۳-۳۳۴-۳۳۵-۳۳۶-۳۳۷-۳۳۸-۳۳۹-۳۴۰-۳۴۱-۳۴۲-۳۴۳-۳۴۴-۳۴۵-۳۴۶-۳۴۷-۳۴۸-۳۴۹-۳۵۰-۳۵۱-۳۵۲-۳۵۳-۳۵۴-۳۵۵-۳۵۶-۳۵۷-۳۵۸-۳۵۹-۳۶۰-۳۶۱-۳۶۲-۳۶۳-۳۶۴-۳۶۵-۳۶۶-۳۶۷-۳۶۸-۳۶۹-۳۷۰-۳۷۱-۳۷۲-۳۷۳-۳۷۴-۳۷۵-۳۷۶-۳۷۷-۳۷۸-۳۷۹-۳۸۰-۳۸۱-۳۸۲-۳۸۳-۳۸۴-۳۸۵-۳۸۶-۳۸۷-۳۸۸-۳۸۹-۳۹۰-۳۹۱-۳۹۲-۳۹۳-۳۹۴-۳۹۵-۳۹۶-۳۹۷-۳۹۸-۳۹۹-۴۰۰-۴۰۱-۴۰۲-۴۰۳-۴۰۴-۴۰۵-۴۰۶-۴۰۷-۴۰۸-۴۰۹-۴۱۰-۴۱۱-۴۱۲-۴۱۳-۴۱۴-۴۱۵-۴۱۶-۴۱۷-۴۱۸-۴۱۹-۴۲۰-۴۲۱-۴۲۲-۴۲۳-۴۲۴-۴۲۵-۴۲۶-۴۲۷-۴۲۸-۴۲۹-۴۳۰-۴۳۱-۴۳۲-۴۳۳-۴۳۴-۴۳۵-۴۳۶-۴۳۷-۴۳۸-۴۳۹-۴۴۰-۴۴۱-۴۴۲-۴۴۳-۴۴۴-۴۴۵-۴۴۶-۴۴۷-۴۴۸-۴۴۹-۴۵۰-۴۵۱-۴۵۲-۴۵۳-۴۵۴-۴۵۵-۴۵۶-۴۵۷-۴۵۸-۴۵۹-۴۶۰-۴۶۱-۴۶۲-۴۶۳-۴۶۴-۴۶۵-۴۶۶-۴۶۷-۴۶۸-۴۶۹-۴۷۰-۴۷۱-۴۷۲-۴۷۳-۴۷۴-۴۷۵-۴۷۶-۴۷۷-۴۷۸-۴۷۹-۴۸۰-۴۸۱-۴۸۲-۴۸۳-۴۸۴-۴۸۵-۴۸۶-۴۸۷-۴۸۸-۴۸۹-۴۹۰-۴۹۱-۴۹۲-۴۹۳-۴۹۴-۴۹۵-۴۹۶-۴۹۷-۴۹۸-۴۹۹-۵۰۰-۵۰۱-۵۰۲-۵۰۳-۵۰۴-۵۰۵-۵۰۶-۵۰۷-۵۰۸-۵۰۹-۵۱۰-۵۱۱-۵۱۲-۵۱۳-۵۱۴-۵۱۵-۵۱۶-۵۱۷-۵۱۸-۵۱۹-۵۲۰-۵۲۱-۵۲۲-۵۲۳-۵۲۴-۵۲۵-۵۲۶-۵۲۷-۵۲۸-۵۲۹-۵۳۰-۵۳۱-۵۳۲-۵۳۳-۵۳۴-۵۳۵-۵۳۶-۵۳۷-۵۳۸-۵۳۹-۵۴۰-۵۴۱-۵۴۲-۵۴۳-۵۴۴-۵۴۵-۵۴۶-۵۴۷-۵۴۸-۵۴۹-۵۵۰-۵۵۱-۵۵۲-۵۵۳-۵۵۴-۵۵۵-۵۵۶-۵۵۷-۵۵۸-۵۵۹-۵۶۰-۵۶۱-۵۶۲-۵۶۳-۵۶۴-۵۶۵-۵۶۶-۵۶۷-۵۶۸-۵۶۹-۵۷۰-۵۷۱-۵۷۲-۵۷۳-۵۷۴-۵۷۵-۵۷۶-۵۷۷-۵۷۸-۵۷۹-۵۸۰-۵۸۱-۵۸۲-۵۸۳-۵۸۴-۵۸۵-۵۸۶-۵۸۷-۵۸۸-۵۸۹-۵۹۰-۵۹۱-۵۹۲-۵۹۳-۵۹۴-۵۹۵-۵۹۶-۵۹۷-۵۹۸-۵۹۹-۶۰۰-۶۰۱-۶۰۲-۶۰۳-۶۰۴-۶۰۵-۶۰۶-۶۰۷-۶۰۸-۶۰۹-۶۱۰-۶۱۱-۶۱۲-۶۱۳-۶۱۴-۶۱۵-۶۱۶-۶۱۷-۶۱۸-۶۱۹-۶۲۰-۶۲۱-۶۲۲-۶۲۳-۶۲۴-۶۲۵-۶۲۶-۶۲۷-۶۲۸-۶۲۹-۶۳۰-۶۳۱-۶۳۲-۶۳۳-۶۳۴-۶۳۵-۶۳۶-۶۳۷-۶۳۸-۶۳۹-۶۴۰-۶۴۱-۶۴۲-۶۴۳-۶۴۴-۶۴۵-۶۴۶-۶۴۷-۶۴۸-۶۴۹-۶۵۰-۶۵۱-۶۵۲-۶۵۳-۶۵۴-۶۵۵-۶۵۶-۶۵۷-۶۵۸-۶۵۹-۶۶۰-۶۶۱-۶۶۲-۶۶۳-۶۶۴-۶۶۵-۶۶۶-۶۶۷-۶۶۸-۶۶۹-۶۷۰-۶۷۱-۶۷۲-۶۷۳-۶۷۴-۶۷۵-۶۷۶-۶۷۷-۶۷۸-۶۷۹-۶۸۰-۶۸۱-۶۸۲-۶۸۳-۶۸۴-۶۸۵-۶۸۶-۶۸۷-۶۸۸-۶۸۹-۶۹۰-۶۹۱-۶۹۲-۶۹۳-۶۹۴-۶۹۵-۶۹۶-۶۹۷-۶۹۸-۶۹۹-۷۰۰-۷۰۱-۷۰۲-۷۰۳-۷۰۴-۷۰۵-۷۰۶-۷۰۷-۷۰۸-۷۰۹-۷۱۰-۷۱۱-۷۱۲-۷۱۳-۷۱۴-۷۱۵-۷۱۶-۷۱۷-۷۱۸-۷۱۹-۷۲۰-۷۲۱-۷۲۲-۷۲۳-۷۲۴-۷۲۵-۷۲۶-۷۲۷-۷۲۸-۷۲۹-۷۳۰-۷۳۱-۷۳۲-۷۳۳-۷۳۴-۷۳۵-۷۳۶-۷۳۷-۷۳۸-۷۳۹-۷۴۰-۷۴۱-۷۴۲-۷۴۳-۷۴۴-۷۴۵-۷۴۶-۷۴۷-۷۴۸-۷۴۹-۷۵۰-۷۵۱-۷۵۲-۷۵۳-۷۵۴-۷۵۵-۷۵۶-۷۵۷-۷۵۸-۷۵۹-۷۶۰-۷۶۱-۷۶۲-۷۶۳-۷۶۴-۷۶۵-۷۶۶-۷۶۷-۷۶۸-۷۶۹-۷۷۰-۷۷۱-۷۷۲-۷۷۳-۷۷۴-۷۷۵-۷۷۶-۷۷۷-۷۷۸-۷۷۹-۷۸۰-۷۸۱-۷۸۲-۷۸۳-۷۸۴-۷۸۵-۷۸۶-۷۸۷-۷۸۸-۷۸۹-۷۹۰-۷۹۱-۷۹۲-۷۹۳-۷۹۴-۷۹۵-۷۹۶-۷۹۷-۷۹۸-۷۹۹-۸۰۰-۸۰۱-۸۰۲-۸۰۳-۸۰۴-۸۰۵-۸۰۶-۸۰۷-۸۰۸-۸۰۹-۸۱۰-۸۱۱-۸۱۲-۸۱۳-۸۱۴-۸۱۵-۸۱۶-۸۱۷-۸۱۸-۸۱۹-۸۲۰-۸۲۱-۸۲۲-۸۲۳-۸۲۴-۸۲۵-۸۲۶-۸۲۷-۸۲۸-۸۲۹-۸۳۰-۸۳۱-۸۳۲-۸۳۳-۸۳۴-۸۳۵-۸۳۶-۸۳۷-۸۳۸-۸۳۹-۸۴۰-۸۴۱-۸۴۲-۸۴۳-۸۴۴-۸۴۵-۸۴۶-۸۴۷-۸۴۸-۸۴۹-۸۵۰-۸۵۱-۸۵۲-۸۵۳-۸۵۴-۸۵۵-۸۵۶-۸۵۷-۸۵۸-۸۵۹-۸۶۰-۸۶۱-۸۶۲-۸۶۳-۸۶۴-۸۶۵-۸۶۶-۸۶۷-۸۶۸-۸۶۹-۸۷۰-۸۷۱-۸۷۲-۸۷۳-۸۷۴-۸۷۵-۸۷۶-۸۷۷-۸۷۸-۸۷۹-۸۸۰-۸۸۱-۸۸۲-۸۸۳-۸۸۴-۸۸۵-۸۸۶-۸۸۷-۸۸۸-۸۸۹-۸۹۰-۸۹۱-۸۹۲-۸۹۳-۸۹۴-۸۹۵-۸۹۶-۸۹۷-۸۹۸-۸۹۹-۹۰۰-۹۰۱-۹۰۲-۹۰۳-۹۰۴-۹۰۵-۹۰۶-۹۰۷-۹۰۸-۹۰۹-۹۱۰-۹۱۱-۹۱۲-۹۱۳-۹۱۴-۹۱۵-۹۱۶-۹۱۷-۹۱۸-۹۱۹-۹۲۰-۹۲۱-۹۲۲-۹۲۳-۹۲۴-۹۲۵-۹۲۶-۹۲۷-۹۲۸-۹۲۹-۹۳۰-۹۳۱-۹۳۲-۹۳۳-۹۳۴-۹۳۵-۹۳۶-۹۳۷-۹۳۸-۹۳۹-۹۴۰-۹۴۱-۹۴۲-۹۴۳-۹۴۴-۹۴۵-۹۴۶-۹۴۷-۹۴۸-۹۴۹-۹۵۰-۹۵۱-۹۵۲-۹۵۳-۹۵۴-۹۵۵-۹۵۶-۹۵۷-۹۵۸-۹۵۹-۹۶۰-۹۶۱-۹۶۲-۹۶۳-۹۶۴-۹۶۵-۹۶۶-۹۶۷-۹۶۸-۹۶۹-۹۷۰-۹۷۱-۹۷۲-۹۷۳-۹۷۴-۹۷۵-۹۷۶-۹۷۷-۹۷۸-۹۷۹-۹۸۰-۹۸۱-۹۸۲-۹۸۳-۹۸۴-۹۸۵-۹۸۶-۹۸۷-۹۸۸-۹۸۹-۹۹۰-۹۹۱-۹۹۲-۹۹۳-۹۹۴-۹۹۵-۹۹۶-۹۹۷-۹۹۸-۹۹۹-۱۰۰۰-۱۰۰۱-۱۰۰۲-۱۰۰۳-۱۰۰۴-۱۰۰۵-۱۰۰۶-۱۰۰۷-۱۰۰۸-۱۰۰۹-۱۰۱۰-۱۰۱۱-۱۰۱۲-۱۰۱۳-۱۰۱۴-۱۰۱۵-۱۰۱۶-۱۰۱۷-۱۰۱۸-۱۰۱۹-۱۰۲۰-۱۰۲۱-۱۰۲۲-۱۰۲۳-۱۰۲۴-۱۰۲۵-۱۰۲۶-۱۰۲۷-۱۰۲۸-۱۰۲۹-۱۰۳۰-۱۰۳۱-۱۰۳۲-۱۰۳۳-۱۰۳۴-۱۰۳۵-۱۰۳۶-۱۰۳۷-۱۰۳۸-۱۰۳۹-۱۰۴۰-۱۰۴۱-۱۰۴۲-۱۰۴۳-۱۰۴۴-۱۰۴۵-۱۰۴۶-۱۰۴۷-۱۰۴۸-۱۰۴۹-۱۰۵۰-۱۰۵۱-۱۰۵۲-۱۰۵۳-۱۰۵۴-۱۰۵۵-۱۰۵۶-۱۰۵۷-۱۰۵۸-۱۰۵۹-۱۰۶۰-۱۰۶۱-۱۰۶۲-۱۰۶۳-۱۰۶۴-۱۰۶۵-۱۰۶۶-۱۰۶۷-۱۰۶۸-۱۰۶۹-۱۰۷۰-۱۰۷۱-۱۰۷۲-۱۰۷۳-۱۰۷۴-۱۰۷۵-۱۰۷۶-۱۰۷۷-۱۰۷۸-۱۰۷۹-۱۰۸۰-۱۰۸۱-۱۰۸۲-۱۰۸۳-۱۰۸۴-۱۰۸۵-۱۰۸۶-۱۰۸۷-۱۰۸۸-۱۰۸۹-۱۰۹۰-۱۰۹۱-۱۰۹۲-۱۰۹۳-۱۰۹۴-۱۰۹۵-۱۰۹۶-۱۰۹۷-۱۰۹۸-۱۰۹۹-۱۱۰۰-۱۱۰۱-۱۱۰۲-۱۱۰۳-۱۱۰۴-۱۱۰۵-۱۱۰۶-۱۱۰۷-۱۱۰۸-۱۱۰۹-۱۱۱۰-۱۱۱۱-۱۱۱۲-۱۱۱۳-۱۱۱۴-۱۱۱۵-۱۱۱۶-۱۱۱۷-۱۱۱۸-۱۱۱۹-۱۱۲۰-۱۱۲۱-۱۱۲۲-۱۱۲۳-۱۱۲۴-۱۱۲۵-۱۱۲۶-۱۱۲۷-۱۱۲۸-۱۱۲۹-۱۱۳۰-۱۱۳۱-۱۱۳۲-۱۱۳۳-۱۱۳۴-۱۱۳۵-۱۱۳۶-۱۱۳۷-۱۱۳۸-۱۱۳۹-۱۱۴۰-۱۱۴۱-۱۱۴۲-۱۱۴۳-۱۱۴۴-۱۱۴۵-۱۱۴۶-۱۱۴۷-۱۱۴۸-۱۱۴۹-۱۱۵۰-۱۱۵۱-۱۱۵۲-۱۱۵۳-۱۱۵۴-۱۱۵۵-۱۱۵۶-۱۱۵۷-۱۱۵۸-۱۱۵۹-۱۱۶۰-۱۱۶۱-۱۱۶۲-۱۱۶۳-۱۱۶۴-۱۱۶۵-۱۱۶۶-۱۱۶۷-۱۱۶۸-۱۱۶۹-۱۱۷۰-۱۱۷۱-۱۱۷۲-۱۱۷۳-۱۱۷۴-۱۱۷۵-۱۱۷۶-۱۱۷۷-۱۱۷۸-۱۱۷۹-۱۱۸۰-۱۱۸۱-۱۱۸۲-۱۱۸۳-۱۱۸۴-۱۱۸۵-۱۱۸۶-۱۱۸۷-۱۱۸۸-۱۱۸۹-۱۱۹۰-۱۱۹۱-۱۱۹۲-۱۱۹۳-۱۱۹۴-۱۱۹۵-۱۱۹۶-۱۱۹۷-۱۱۹۸-۱۱۹۹-۱۲۰۰-۱۲۰۱-۱۲۰۲-۱۲۰۳-۱۲۰۴-۱۲۰۵-۱۲۰۶-۱۲۰۷-۱۲۰۸-۱۲۰۹-۱۲۱۰-۱۲۱۱-۱۲۱۲-۱۲۱۳-۱۲۱۴-۱۲۱۵-۱۲۱۶-۱۲۱۷-۱۲۱۸-۱۲۱۹-۱۲۲۰-۱۲۲۱-۱۲۲۲-۱۲۲۳-۱۲۲۴-۱۲۲۵-۱۲۲۶-۱۲۲۷-۱۲۲۸-۱۲۲۹-۱۲۳۰-۱۲۳۱-۱۲۳۲-۱۲۳۳-۱۲۳۴-۱۲۳۵-۱۲۳۶-۱۲۳۷-۱۲۳۸-۱۲۳۹-۱۲۴۰-۱۲۴۱-۱۲۴۲-۱۲۴۳-۱۲۴۴-۱۲۴۵-۱۲۴۶-۱۲۴۷-۱۲۴۸-۱۲۴۹-۱۲۵۰-۱۲۵۱-۱۲۵۲-۱۲۵۳-۱۲۵۴-۱۲۵۵-۱۲۵۶-۱۲۵۷-۱۲۵۸-۱۲۵۹-۱۲۶۰-۱۲۶۱-۱۲۶۲-۱۲۶۳-۱۲۶۴-۱۲۶۵-۱۲۶۶-۱۲۶۷-۱۲۶۸-۱۲۶۹-۱۲۷۰-۱۲۷۱-۱۲۷۲-۱۲۷۳-۱۲۷۴-۱۲۷۵-۱۲۷۶-۱۲۷۷-۱۲۷۸-۱۲۷۹-۱۲۸۰-۱۲۸۱-۱۲۸۲-۱۲۸۳-۱۲۸۴-۱۲۸۵-۱۲۸۶-۱۲۸۷-۱۲۸۸-۱۲۸۹-۱۲۹۰-۱۲۹۱-۱۲۹۲-۱۲۹۳-۱۲۹۴-۱۲۹۵-۱۲۹۶-۱۲۹۷-۱۲۹۸-۱۲۹۹-۱۳۰۰-۱۳۰۱-۱۳۰۲-۱۳۰۳-۱۳۰۴-۱۳۰۵-۱۳۰۶-۱۳۰۷-۱۳۰۸-۱۳۰۹-۱۳۱۰-۱۳۱۱-۱۳۱۲-۱۳۱۳-۱۳۱۴-۱۳۱۵-۱۳۱۶-۱۳۱۷-۱۳۱۸-۱۳۱۹-۱۳۲۰-۱۳۲۱-۱۳۲۲-۱۳۲۳-۱۳۲۴-۱۳۲۵-۱۳۲۶-۱۳۲۷-۱۳۲۸-۱۳۲۹-۱۳۳۰-۱۳۳۱-۱۳۳۲-۱۳۳۳-۱۳۳۴-۱۳۳۵-۱۳۳۶-۱۳۳۷-۱۳۳۸-۱۳۳۹-۱۳۴۰-۱۳۴۱-۱۳۴۲-۱۳۴۳-۱۳۴۴-۱۳۴۵-۱۳۴۶-۱۳۴۷-۱۳۴۸-۱۳۴۹-۱۳۵۰-۱۳۵۱-۱۳۵۲-۱۳۵۳-۱۳۵۴-۱۳۵۵-۱۳۵۶-۱۳۵۷-۱۳۵۸-۱۳۵۹-۱۳۶۰-۱۳۶۱-۱۳۶۲-۱۳۶۳-۱۳۶۴-۱۳۶۵-۱۳۶۶-۱۳۶۷-۱۳۶۸-۱۳۶۹-۱۳۷۰-۱۳۷۱-۱۳۷۲-۱۳۷۳-۱۳۷۴-۱۳۷۵-۱۳۷۶-۱۳۷۷-۱۳۷۸-۱۳۷۹-۱۳۸۰-۱۳۸۱-۱۳۸۲-۱۳۸۳-۱۳۸۴-۱۳۸۵-۱۳۸۶-۱۳۸۷-۱۳۸۸-۱۳۸۹-۱۳۹۰-۱۳۹۱-۱۳۹۲-۱۳۹۳-۱۳۹۴-۱۳۹۵-۱۳۹۶-۱۳۹۷-۱۳۹۸-۱۳۹۹-۱۴۰۰-۱۴۰۱-۱۴۰۲-۱۴۰۳-۱۴۰۴-۱۴۰۵-۱۴۰۶-۱۴۰۷-۱۴۰۸-۱۴۰۹-۱۴۱۰-۱۴۱۱-۱۴۱۲-۱۴۱۳-۱۴۱۴-۱۴۱۵-۱۴۱۶-۱۴۱۷-۱۴۱۸-۱۴۱۹-۱۴۲۰-۱۴۲۱-۱۴۲۲-۱۴۲۳-۱۴۲۴-۱۴۲۵-۱۴۲۶-۱۴۲۷-۱۴۲۸-۱۴۲۹-۱۴۳۰-۱۴۳۱-۱۴۳۲-۱۴۳۳-۱۴۳۴-۱۴۳۵-۱۴۳۶-۱۴۳۷-۱۴۳۸-۱۴۳۹-۱۴۴۰-۱۴۴۱-۱۴۴۲-۱۴۴۳-۱۴۴۴-۱۴۴۵-۱۴۴۶-۱۴۴۷-۱۴۴۸-۱۴۴۹-۱۴۵۰-۱۴۵۱-۱۴۵۲-۱۴۵۳-۱۴۵۴-۱۴۵۵-۱۴۵۶-۱۴۵۷-۱۴۵۸-۱۴۵۹-۱۴۶۰-۱۴۶۱-۱۴۶۲-۱۴۶۳-۱۴۶۴-۱۴۶۵-۱۴۶۶-۱۴۶۷-۱۴۶۸-۱۴۶۹-۱۴۷۰-۱۴۷۱-۱۴۷۲-۱۴۷۳-۱۴۷۴-۱۴۷۵-۱۴۷۶-۱۴۷۷-۱۴۷۸-۱۴۷۹-۱۴۸۰-۱۴۸۱-۱۴۸۲-۱۴۸۳-۱۴۸۴-۱۴۸۵-۱۴۸۶-۱۴۸۷-۱۴۸۸-۱۴۸۹-۱۴۹۰-۱۴۹۱-۱۴۹۲-۱۴۹۳-۱۴۹۴-۱۴۹۵-۱۴۹۶-۱۴۹۷-۱۴۹۸-۱۴۹۹-۱۵۰۰-۱۵۰۱-۱۵۰۲-۱۵۰۳-۱۵۰۴-۱۵۰۵-۱۵۰۶-۱۵۰۷-۱۵۰۸-۱۵۰۹-۱۵۱۰-۱۵۱۱-۱۵۱۲-۱۵۱۳-۱۵۱۴-۱۵۱۵-۱۵۱۶-۱۵۱۷-۱۵۱۸-۱۵۱۹-۱۵۲۰-۱۵۲۱-۱۵۲۲-۱۵۲۳-۱۵۲۴-۱۵۲۵-۱۵۲۶-۱۵۲۷-۱۵۲۸-۱۵۲۹-۱۵۳۰-۱۵۳۱-۱۵۳۲-۱

اسیدی پرویینیک و اسیدوری متیل مالونیک

تخمین هر کدام از سه آزمایش نشان داده شده در شکل ۵۳-۱۹ همراه با کنواسیدوز می باشد. پروپیونات از ناحیه وائس، اپروپوس، متیوین، ترئوین، ریحیر حائسی کنترول و اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد تولید می شود. به حد می رسد به اسیدهای اسه معی صبی هستند. با حذف وائس های می، بلافاصله اسیدوز به حداقل می رسد. نقص در پروپیویل - کو کربوکسیلاز (OMIM ۶۰۶۰۵۴) منجر به تجمع پروپیونات می شود که وارد مسیرهای فرعی نظیر قرارگیری به جای وائس گروه استیل در اسیدهای چرب و تولید اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد می گردد. معیارهای تشخیصی برجسته شامل هیپرگلیسمی و هیپرگلیسوزی می باشد که همراه با علائمی که شرح داده شد، در این سندرم بسیار شایع است. در بزرگی که کتوز می باشد، یک رژیم غذای کم پروتئین می تواند این علائم را کاهش دهد. ضایعات در یک مورد، حدود مقدار پروتئین هم در دست مفیدی بود که نشان می دهد بیش از یک نقص صبی کاهش تعداد پروپیویل کو کربوکسیلاز می شود. احتمالات عبارتند از کمبود پیوسته پیدینار روده ای که بیوین را از مواد غذایی خورده شده برای جذب الزام می کند (OMIM ۲۵۳۶۶۰) یا کمبود بیوین (OMIM ۲۵۳۶۶۰) که در دست داده شده و به بیوین می رسد. OMIM ۲۵۳۶۶۰ - سندرم کودکان ممکن است به واسطه مقادیر بالای متیل مالونات حاصل شود که به طور طبیعی در خور قابل جستجو نیست. کبد برداشت شده با اتوبسی

یا فیروزیلاست‌های کشت‌شده در برخی موارد، کمبود متیل‌مالونیل - کوآ موثر را نشان می‌دهند. برخی نمونه‌ها نمی‌توانستند در هیچ شرایطی متیل‌مالونیل کوآ را به سوکسیل کوآ تبدیل کنند، ولی نمونه‌های دیگر این تبدیل را در هنگام افزودن ۵' - ادنوریل کوآل‌امین انجام می‌دهند. به‌طور واضح، تنها آنهایی که نقص در جایگاه فعال دارند، نمی‌توانند متیل‌مالونیت را متابولیزه کنند، ولی آنهایی که نقص در اتصال ویتامین B₁₂ را دارند، به دوره‌های زیاد این ویتامین پاسخ می‌دهند. موارد دیگر اسپدوری متیل‌مالونیک یک مانوس اساسی‌تر را در استفاده از ویتامین B₂ دارند که منجر به کمبود متیل‌کوآل‌امین (کوآنزیم باریفات متیونین) و کمبود ۵' - داکسی - ادنوریل (کوآنزیم ایزومریزاسیون متیل‌مالونیل کوآ) می‌شود. اسپدوری متیل‌مالونیک (OMIM ۲۵۱۰۰۰) در هر جامی تواند خوش‌حیم تا کشته باشد و اغلب منجر به عقب‌ماندگی زندگی و بازسازی کبوری می‌شود. یک حالت خفیف‌تر، منجر به عقب‌ماندگی زندگی می‌شود. تشخیص می‌تواند به روش زیر انجام شود: پس‌گوش‌خود با دادن اتیل گلیکول به او بارداشت شد. وقتی وی در زندان بود، در دوران زندان و در زمان ویزیت‌ها در سطح مشخصی از رشد و تکامل دیده شد. در زمان ویزیت‌ها در سطح مشخصی از رشد و تکامل دیده شد. ابتدا به عنوان اتیل گلیکول تشخیص داده شده بود، در واقع اسپدوری متیل‌مالونیک بود.

یک ریشه سرین موجود در برخی انزیم‌ها در آنزیم‌های ...
یک نگاه دقیق تر ۴-۱۹ را ببند).

۱۱۹ ترکیبی با خصوصیات نورو ترسمیتی است که از دکربوکسیلاسیون اوزیپین تولید شده و ممکن است حواصیر ضد فشار خون بالا داشته باشد.

گلبین گلیسین پیش سازی برای گلی اکسیلات می باشد که می تواند دوباره به گلیسین ترنس آمید شود و یا به اگرلات کسیده گردد (شکل ۵۶-۱۹). تولید بیش از حد اگرلات موجب تولید نمک نامحلول اگرلات کلیم می شود که ممکن است منجر به تولید سنگ های کبیروی گردد (ارتباط بالینی ۱۷-۱۹). نقش شش به عنوان نوروترانسمیتر در صفحه ۱۲۵۲ شرح داده شده است.

منوین اکثر واکنش‌های متیل ترانسفرازی از S-آدنوزیل متیونین استفاده می‌کند (شکل ۴۱-۱۹).
در شبید و ارتباط بالینی (۱۸-۱۹)، انتقال گروه متیل از AdoMet (SAM نیز نامیده می‌شود

هیراگرالوری اولیہ

وینامین B₆ پاسخ می‌دهد. کودکان دارای سنگ‌های کلیوی معمولاً از نظر کمبود این آمینو اسید عریال می‌شوند، زیرا در صورت شناسایی این نقص، هر کدام از خواهران و برادران کوچک‌تر را می‌توان در سبب پایی‌تر برای پیشگیری از آسیب کلیوی درمان نمود. گاهی پیوند کندی رودرس برای —خبری از آسیب‌های بعدی موفق می‌باشد. علائم بعدی حاصل از اتسداد سیستم گردش خون توسط اگرالات ایجاد شده و شامل اورمی، سندروم رایبود^۱، اسپسم شریان‌های بزرگ، گانگرن و مشکلات بینایی می‌باشند. هیپرآگرنوزی اولیه نوع II (OMIM ۲۶۰۰۰۰) با ازدست‌رفتن D-گلوسیریک دهیدروژناز مشخص می‌شود. این آنزیم تبدیل گلی اکیلیات به اگرالات را کاتالیز می‌کند. این حالت شدت کمتری نسبت به نوع I دارد عافت بالایی هر دو بیماری با شدت از دست‌رفتن فعالیت انزیمی مرتبط است.

1 Raynaud syndrome

هیپراگرنوزی ایدئوپاتیک حاصل تولید بیش از حد اگزالات است حدود ۵۰ اگزالات از رژیم غذایی حاصل شده و ممکن است با تغییراتی در توانایی روده‌ها در جذب اگزالات ارتباط داشته باشد. هیپراگرنوزی اولیه بیماری نادر است که در نتیجه یک کمبود انزیمی حاصل می‌شود. بیش از ۵۰ مبتلایان به این نقص ژنتیکی تا ۱۵ سالگی و ۸۰ آنها تا ۳۰ سالگی دچار نارسایی کلیوی می‌شوند. میزان اگزالات سرمی اضافی انقدر زیاد است که حتی دیالیز (درمان طبیعی امید اگزالیک بالا) غیر مؤثر می‌باشد. مسک‌های کلسیم اگزالات در کبیه منجر به سبب می‌شود و تجمع اگزالات حاصل کمبود یکی از دو انزیم زیر می‌باشد. هیپراگرنوزی اولیه نوع ۱ (۲۵۹۹۰۰ OMIM) حاصل از دست رفتن فعالیت آنزیم گلی اکسیلات مینوترانسفراز است. بیم برای کند اختصاصی است و در پراکسی زو ه بافت می‌شود. پس از آن در تبدیل گلی اکسیلات به گلیسین نقش دارد. این آمینوترانسفراز وابسته به پیریدوکسال فسفات می‌باشد و گاهی بیماری به درمان با

کمیود متیونین آدنوزیل ترانسفراز (MAT)

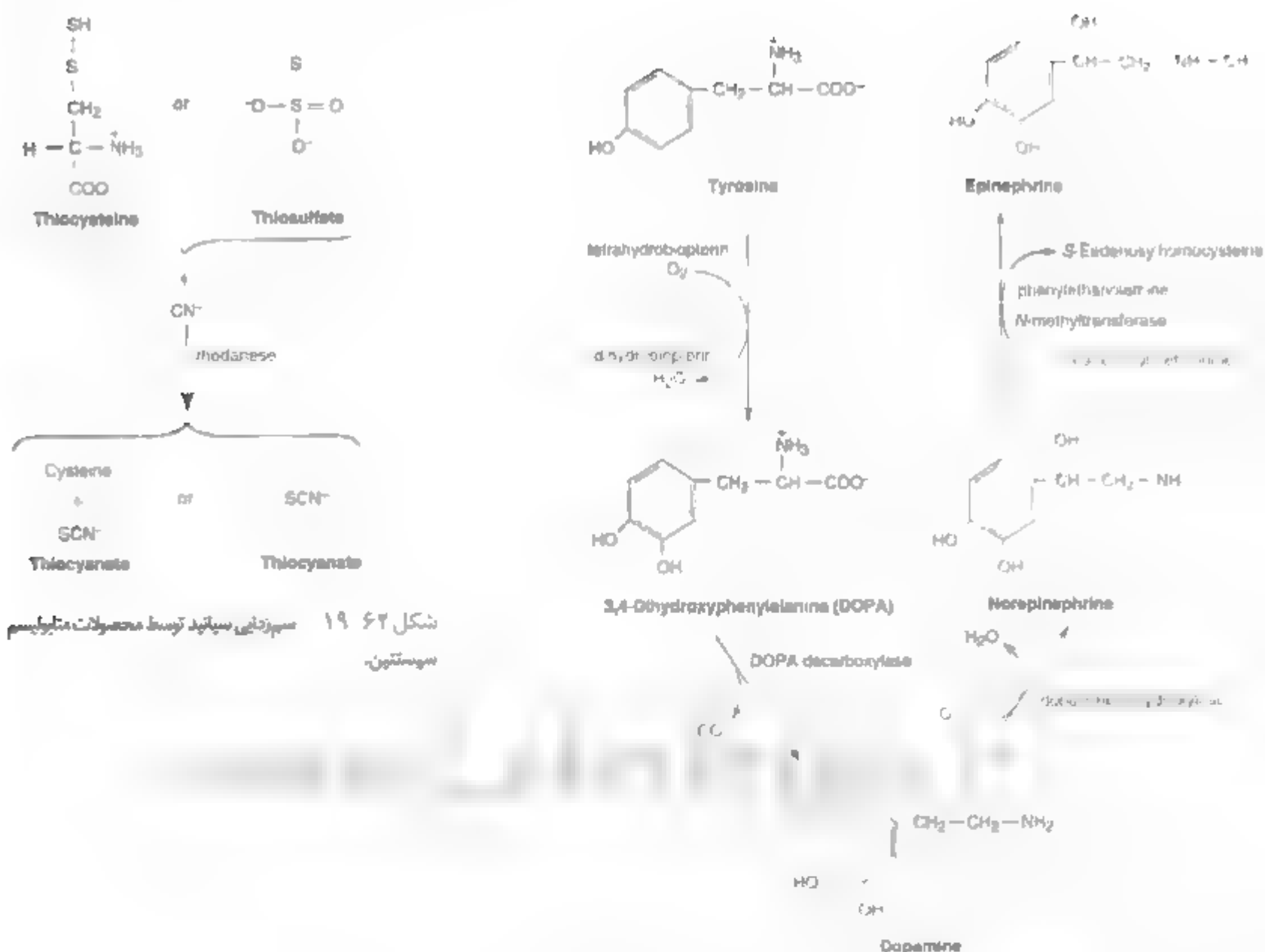
درمان شامل رژیم غذایی با متیونین کم می باشد. ولی کمبود شدید AdoMet حاصل از MAT غیرفعال می تواند همراه با علائم عصبی باشد و می بایست با AdoMet درمان شود

معتقدید این بیماری به صورت انزو مال غالب به رث می رسد، ولی موارد هنوز ریگوت با جهش های تولید پروتئین ناقص، بدمعی و اسپیلیسینگ یافت شده اند. این نقص ممکن است منالی از یک جهش منفی غالب باشد که در آن نقص یک ریزو اجد از آنریم دیگری با تترامری می تواند سبب غیر فعال سازی سایر ریزو اجد ها شود

احتمالاً این خطای دانی متابولیسم شایع‌تر از چیزی است که گزارش می‌شود،
برای عموماً فاقد علامت است و بنابراین بدون تشخیص می‌ماند. تنها
کاهش فعالیت شدید آنزیمی منجر به علائمی می‌شود که شامل عقب‌ماندگی
رشد، مشکلات گوارشی و بی‌اشتهایی هستند. نظ‌ه‌راتی که بیشتر دیده
می‌شوند شامل بوی نامطبوع تنفس یا مشکلات دیگر مربوط به بوی بدن
به دلیل تجمع دی‌اتیل سولفید می‌باشد.

کمزور MAT می تواند سبب هیپرمتیونیمی (بیش از $1500 \mu\text{M}$ ، طبیعی برابر $250 \mu\text{M}$) شود و از حالت حاصل از کمبود سیستاتینین مستقر، نارسایی کبدی همراه با نیروریمی، و بیماری کبدی یا نیورسی تمامر داده می شود.

یک سیستم به سیستمین دیگر انتقال داده (شکل ۶۰-۱۹) تا تولید تومیسیتین شود. همان طور که در شکل ۶۱-۱۹ نشان داده شده است، تیوسولفات از سیستمین تولید می شود. اریمی به نام رودانیز (نامگذاری براساس رنگ قرمز شدید تیوسانات) می تواند یک سولفور



شکل ۱۹-۶۲ سیستم سیانید توسط محصولات متابولیسم سوسپتین.

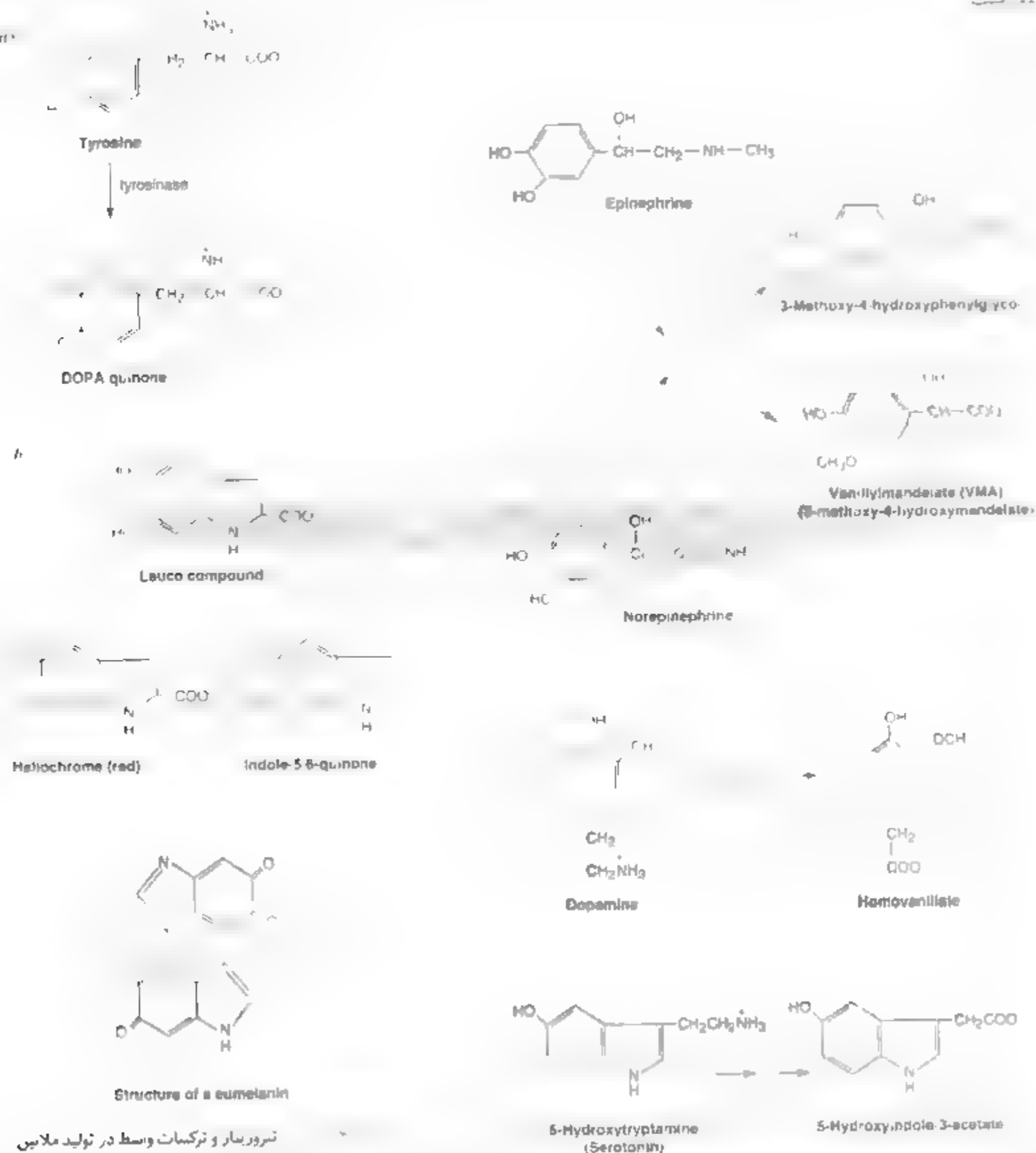
شکل ۱۹-۶۳ سنتر کاتکول آمین ها، DOPA دکربوکسیلاز همچنین آرومانیک L-آمسو اسید دکربوکسیلاز نامیده می شود.

کیون (رابطه بالایی ۱۹-۱۹) با کاهش غلظت دوپامین معزز مشخص می شود، نشان داده شده است که غیرفعال سازی انتخابی MAO-B در افزایش غلظت

دوپامیل میوین مشتق می شود (شکل ۱۹-۴۱) ... معزز این پایان مسیر است. در مدل های آدرنال، ... تبدیل می شود گروه متیل اینی مفرین از S- ... (شکل ۱۹-۴۱) ...

موجود در مدل های معزز، تولید نوراپی نفرین را تنظیم می کند استروژن ها غلظت تیروزین را کاهش و فعالیت تیروزین آمینوترانسفراز ... پیش می دهند که نتیجه آن کشاندن تیروزین به داخل مسیر کاتابولیکی است استروژن سولفات با حاد گد پیریدوکسال فعالیت

صی در شکل ۱۹-۶۶ نشان داده شده‌اند. عدم وجود این متابولیت‌ها در ادرار، برای کمبود ستر کانکول آمین‌ها تشخیصی است. کمبود سنتز سروتونین با نبود ۵-هیدروکسی اندول در ادرار مشخص می‌گردد. کمبود بی‌پتیریلر ارتباط بالینی ۱۹-۲۰ شرح



تیرورینار و ترکیبات واسط در تولید ملانین
(b) تیرورینار (b) برخی ترکیبات واسط در سنتز ملانین و متالی
خانو ۵-۵۹۵-۵۹۶

محصولات اصلی دفع در ادرار بی‌پتیریلر، نوراپینفرین، دوپامین و سروتونین



تتراهیدروبیوپترین

یک آزمایش عمومی برای کمبود بیوپرین، اندازه‌گیری متابولیت‌های پترین در ادرار است.

در یک آزمایش غیرمستقیم مربوط به کمبود بیوپترین، دفع متابولیت‌های ادراری حاصل از فعالیت هیدروکسیلازهای مربوط به سه اسید آمینه آروماتیک اندازه‌گیری می‌شود و تشخیص براساس کاهش متابولیت‌های ادراری این مسیرها صورت می‌گیرد (شکل ۶۵-۱۹). انجام مطالعات بر روی فیبرو-بلاست‌های کشت‌شده پوست می‌تواند امکان تعیین منبع کمبود را فراهم سازد. کمبودهای انزیمی احتمالی شامل ۵H۴-سیکوهیدرولاز (OMIM ۲۴۳۹۱۰)، ۶-پیروزیل تتراهیدروبیوپترین سنتاز (OMIM ۲۶۱۶۲۰)، سیاه‌پوس ردوکتاز^۲ (OMIM ۱۸۲۱۲۵) و دی‌هیدرپتریدین ردوکتاز (OMIM ۲۶۱۶۳۰) می‌باشد. دو انزیم ابتدایی در سنتز بیوپترین و دو انزیم دیگر در تولید مجلد آن نقش دارند. علائم شامل موی قرمز، عقب‌ماندگی روانی-حرکتی و اضمحلال پیشرونده عصبی می‌باشد. برخی موارد کمبود بیوپرین به‌خوبی به مکمل غذایی بیوپترین پاسخ می‌دهند، و درمان برخی دیگر بسیار مشکل است. پیش‌سازهای تیروزینالسمتری (۱-دوپا و هیپو-اکسیدانت) می‌توانند تجویز نمود ترکیبی تحت عنوان کپسولونید^۱ دی‌هیدروبیوپترین همچنین توسط انزیم‌هایی سنتز می‌شود که توسط ژن‌های مختلف از انواع

مورد نیاز برای سنتز تتراهیدروبیوپترین کد می‌شوند. افزودن یک گروه متیل از N^5 ، N^1 -تتراهیدروفلوات به دی‌هیدروبیوپترین کپسولونید تولید می‌کند. هیدروبیوپترین می‌کند لذا گاهی مکمل اسید فولیک می‌تواند یک درمان موقت برای کمبود بیوپترین باشد.

در برخی موارد ویتلیگو^۳، میرن که کانالاز در سلول‌های میتلاگورس شده است که منجر به تجمع آب اکسیژنه می‌شود. این پراکسید آنزیم‌های درگیر در تولید مجدد سر هیدروبیوپترین را غیرفعال کرده و سایرین سبب کاهش میرن نیروی می‌شود که پیش‌ساز ملانین است.

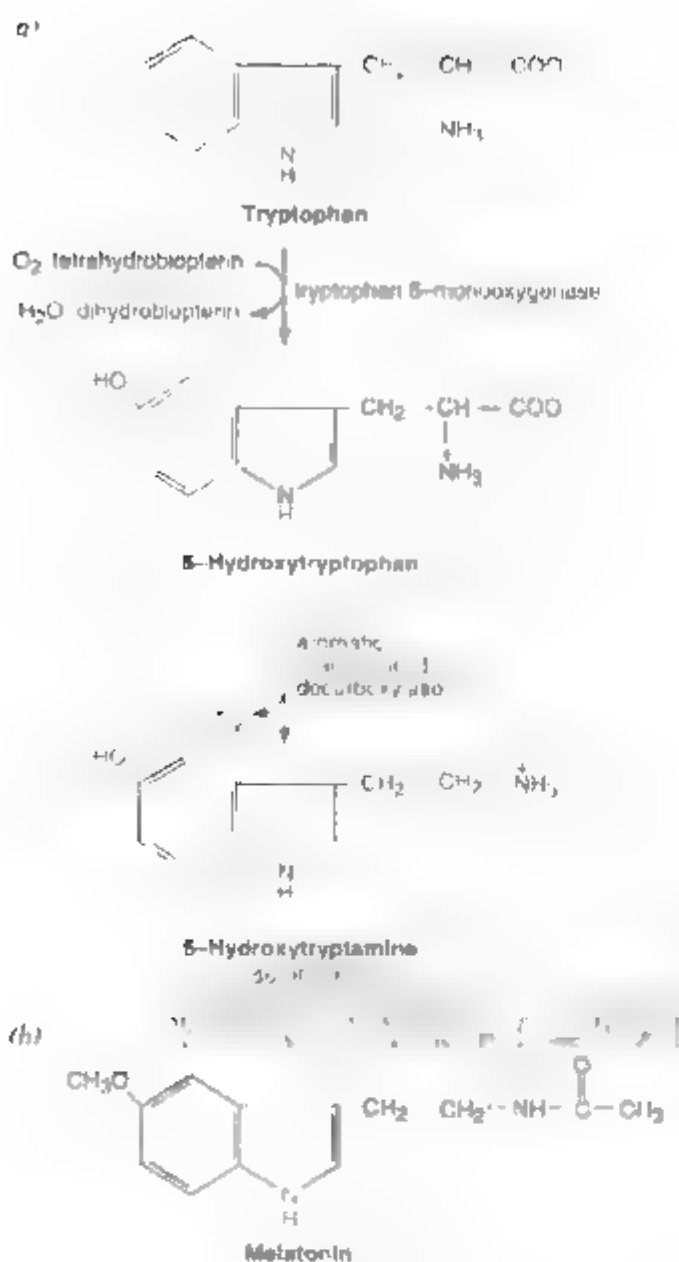
دوم اکسیژن‌سازی هر پروفرم بیریک اکسید سنتاز بر حاوی تتراهیدرو- بی است. برخلاف سایر انزیم‌هایی که از تترهیدروبیوپترین به‌عنوان منبع اتی‌ولان‌های جدید استفاده می‌کند و توسط دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز چرخش مجدد انجام می‌شود، در این حالت تترهیدروبیوپترین در اتصال به هم را با دادن یک الکترون فعال می‌کند. کمبود تترهیدرو- بیوپترین همراه با برخی از کاهش NO و کاهش سنتز کاتکول‌امین‌ها و



1 6-Pyruvoylhistidinol dehydrogenase
2 Septappterin reductase 3 Vitiligo

نیروپین همچنین برای سنتز ملانین، هورمون‌های تیروئیدی و کپسولونیدها مورد

نیروپین به‌عنوان یک پروتئین حاوی مس است (شکل ۶۵-۱۹). ملانین واکنش تولید دوپاکسون می‌شود. در هنگام تولید ملانین، به‌دلیل تماس با نور UVB، تیروزیناز و پروتئین مرتبط با تیروزین، که ممکن است در تغییر بعد از ترجمه تیروزیناز فعالیت داشته باشد، القاء می‌شوند. کمبود فعالیت تیروزیناز سبب البینسم می‌شود (ارتباط بالینی ۲۱-۱۹). انواع مختلف ملانین وجود دارند (شکل ۶۵-۱۹). تمامی اینها کیول‌های آروماتیک هستند که در آنها سیستم پیوند کوپز که منجر به تولید رنگ می‌شود. رنگدانه تیره‌ای که معمولاً ملانین نامیده می‌شود، اوملانی است که یک واژه یونانی به معنی «ملانین خوب» می‌باشد. ملانین‌های دیگر زرد یا بیرنگ هستند. نقش ریشه‌های تیروزیناز در تولید ملانین به‌خوبی شناخته شده است. در صفحه ۱۱۸۹ آورده شده است.



شکل ۶۷ ۱۹ (a) سنتز سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین) (b) ساختمان ملاتونین

(شکل ۶۷۸-۱۹). سروتونین در مغز یک نوروترانسمیتر است و منجر به انقباض عصب صاف شریانچه‌ها و بروشیول‌ها می‌شود. سروتونین انتشار گسترده‌ای در بدن دارد و ممکن است نقش‌های فیزیولوژیکی دیگری را نیز داشته باشد. ملاتونین به عنوان یک ملکول القاکننده خواب، *N*-استیل ۵-متوکسی تریپتامین می‌باشد (شکل ۶۷۹-۱۹). استیل ترانسفرار مورد نیاز برای سنتز ملاتونین در غده پیه‌آل و شکبه قرار دارد. ملاتونین در تنظیم رشم شبانه‌روزی نقش دارد و بیشتر در شب ساخته می‌شود. به نظر می‌رسد ملاتونین از طریق مهار سیر و برنج در زیر سمت‌های دیگری مسیر دو-مس و گک عمل می‌کند. یک بکه دفعه-۱۹-۵ را ببینید).

لیرین: اسیدهای چرب زنجر متوسط و بلند به صورت کوئزوک‌های کارنی‌تین برای β -اکسیداسیون به داخل میتوکندری انتقال داده می‌شوند (ص ۹۳۱) کارنی‌تین از ریشه‌های لیرین موجود در برخی پروتئین‌ها سنتز می‌شود. اولین مرحله تری-متیلاسیون گروه E-آمینو

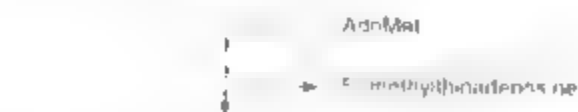
کمیود تریپتوفان هیدروکسیلاز

افسردگی تک‌قطبی اصلی^۱ همراه با میزان پایین سروتونین در شکاف سیناپسی است (ص ۱۲۵۲). برای جلوگیری از برداشت مجدد به داخل نورون پیش‌سیناپسی که در داخل آن تجزیه می‌شود، کلاسی از دروه تحت عنوان مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین^۲ (SSRIs)، نظیر فلوکستین (پروزاک)^۳، تولید شده‌اند. تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به افسردگی تک‌قطبی به درمان با فلوکستین پاسخ نمی‌دهند. در برخی از این موارد، نقص افزایش تخریب سروتونین نشده، بلکه از دست رفتن فعالیت اولین آنزیم در مسیر سنتتیک مربوط به این نورون، یعنی سیر، یعنی سیر هیدروکسیلاز می‌باشد. دو ایزوایزوم، تریپتوفان هیدروکسیلاز (TPH) ۱ (OMIM ۱۹۱۰۶۰) و ۲ (OMIM ۶۰۷۲۷۸)، بر روی کروموزوم‌های متفاوتی کد می‌شوند. ۱ و ۲ TPH در نورون‌های رانی^۴ الکترون‌های پیتوال، مانند سل‌ها، لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای، سلول‌های β پانکراس، و سلول‌های آنتروکرومافینی روده و پانکراس بیان می‌شود. TPH ۱ فرایندهای نورونی متعددی، شامل هومئوستاز پستانی و رژیم‌های کبدی، را کنترل می‌کند. جهش در TPH ۱ همراه با افسردگی تک‌قطبی و تکرر خودکشی همراه است. TPH ۲ تحت عنوان TPH نورونی شناخته شده می‌باشد و جهش در این آنزیم با افسردگی تک‌قطبی اصلی مرتبط است. به نظر نمی‌رسد ناهم‌حاری دوقطبی همراه با ر دست رفتن این دو ایزوایزوم باشد.

1. Unipolar major depression
2. Selective Serotonin reuptake inhibitors
3. Fluoxetine (Prozac)
4. Tryptophan hydroxylase

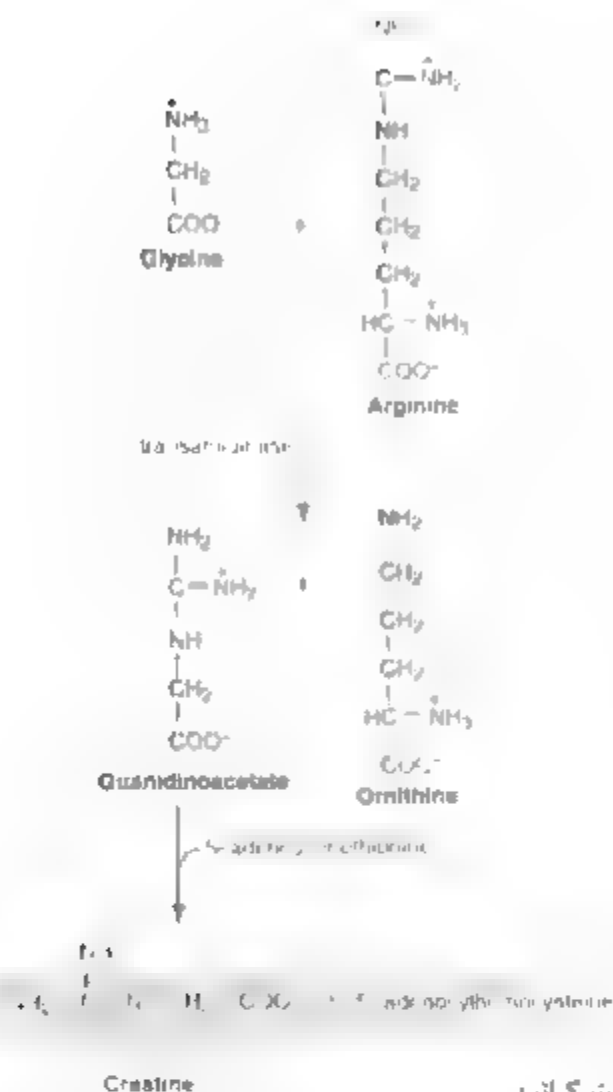
پلی آمین ها اوربیتس پیش ساری بری پوترسین، ملکول پایه پلی آمین ها، می باشد که به عنوان ملکول های شدیداً کاتیونی در تعامل با DNA می باشند. اورنی تین دکربوکسیلاز (شکل - ۱۹-۷۱) با فسفریلاسیون در چند محل، احتمالاً در پاسخ به هورمون های اختصاصی، فاکتورهای رشد یا پیام های تنظیم چرخه سلولی، تنظیم می شود. این آنزیم همچنین می تواند، لقاء شود که اغلب اولس شده قابل اندازه گیری راحت برای قریب الوقوع بودن چرخه سلولی است، زیرا قبل از رخد د متور لارم است پلی آمین ها مستتر شوند پلی آمین ها از AdoMet، با زادسازی متیل نیو دبورین، ساخته می شوند، با اضافه شده adoMet به پوترسین، تولید اسپرمیدین و اسپرمین می شود. پوترسین با دکربوکسیلاسیون اورنی تین تولید می شود و، با پرویل آمین، تولید اسپرمیدین می کند. با افزودن پرویل آمین دیگر، تولید اسپرمین می شود (شکل ۱۹-۷۲) متیل نیو دبورین که باقی می ماند، می تواند دوباره برای تولید متیوبین مورد استفاده قرار گیرد. بیشتر پلی آمین های مورد نیاز بدن توسط فلور میکروبی موجود در روده یا از رژیم غذایی تأمین شده و با گردش روده ای - کندی متقل می شود گوشت میزان بالای پوترسین را دارد، ولی عد های دیگر بیشتر حاوی اسپرمیدین و اسپرمین هستند. مسیر پلی ها به عنوان یک روش درمانی سرطان تحت بررسی قرار دارد.

کراتس - ۱۹-۷۱: دکربوکسیلاسیون اورنی تین به پوترسین توسط دکربوکسیلاز اورنی تین (Ornithine decarboxylase) انجام می گیرد. این آنزیم به طور گسترده در بافت های پر تقسیم سلولی، مانند بافت های سرطانی، بیان می شود. ATP در این فرآیند به عنوان منبع انرژی استفاده می شود. AdoMet (S-adenosylmethionine) به عنوان عامل متیل کننده در بسیاری از واکنش های بیولوژیکی عمل می کند.



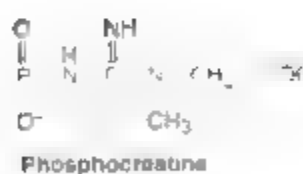
شکل ۱۹-۷۱ دکربوکسیلاسیون اورنی تین به پوترسین. پوترسین به اسپرمیدین و اسپرمین تبدیل می شود.

شکل ۱۹-۷۲ مسیر پلی آمین



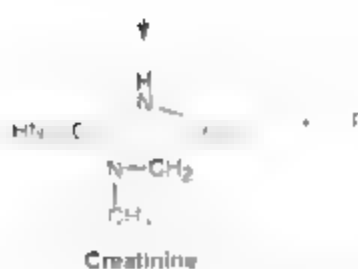
شماره ۷۳ ۱۹ سنتر کراتین

میر - کراتین بدن با توده عضلانی در ارتباط است و روزانه درصد مشخصی از کراتین سوختگی می شود. حدود ۱ تا ۲ / کراتین ساعات موجود به طریق عبر آنتریمی حلقوی شده و سوختگی کراتین پس می کند (شکل ۷۴-۱۹) که از طریق ادرار دفع شده و به جای آن کراتین جدید سنتز می شود. لذا میزان کراتین پس که در فرد دفع می شود، در هر روز ثابت است. وقتی یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته درخواست می شود، میزان کراتین پس موجود در آن را می توان به عنوان معیار - در حقیقت کمی - برای تعیین سطح ذخیره کراتین در بدن استفاده کرد.

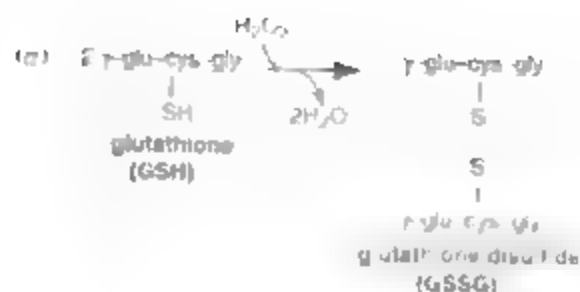


گلوپاتون

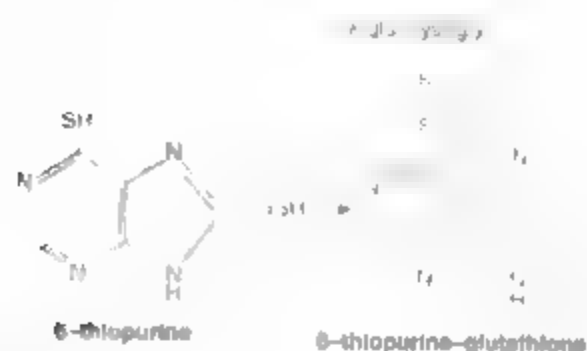
پنید ۶ - گلوپاتون سیستتیل گلیسین، یا گلوپاتون، چندین عمل مهم انجام می دهد. ... یک احیاء کننده است، با داروها کوپروگه می شود تا آنها را به شکل یا حلالت ... آن را می کند (ص ۲۱۶) ... اسیدهای آمینه ... هائیک ... قسمتی از ساختمان برخی لکوترین ها می باشد (ص ۱۰۰۳)، کوفاکتوری برای برخی واکنش های ... است و در مواردی پیوندهای دی سولفیدی پروتئین شرکت می کند. گلوپاتون به عنوان ...



واکنش خود به خودی تولید کراتین پس



شکل ۱۹ ۷۵ (الف) پاره‌روبی پراکسید
 توسط گلوپاتیون پراکسیداز (ب) تولید مجدد
 گلوپاتیون احیاء شده توسط گلوپاتیون ردوکتاز



شکل ۱۹ ۷۶ کوپزوکاسیون یک دارو توسط گلوپاتیون
 پراسمراز

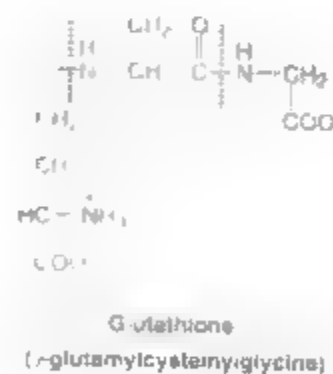
می‌تواند برای احیاء پراکسیدهایی مورد استفاده قرار گیرد که با انتقال اکسیژن شکل می‌گیرند (ص ۷۹۱) شکل اکسیده حاصل متشکل از دو متکول گلوپاتیون است که از طریق پیوند دی‌سولفیدی بیکدیگر اتصال دارند این ترکیب در حضور $NADPH$ توسط گلوپاتیون ردوکتاز به دو متکول GSH حیا می‌شود (شکل ۱۹-۷۵) سب حالت پایداری GSH به $GSSG$ در گلول‌های فریزر 100° به 1° باشد کوپزوکاسیون داروهای نظیر ۶ تیوپورین با گلوپاتیون سب افزایش قطبیت آنها بری دفع می‌شود (شکل ۱۹-۷۶)

گلوپاتیون با تولید دی‌پپتید ۷ گلوپامیل سیستین و سپس ورودی گلیسین ستر می‌شود. این فرآیند در سیتوپلاسم و میتوکندری رخ می‌دهد و به کمک آنزیم‌های گلوپامیل ترانس‌پینیداز و گلوپامیل سیستین لیگاز انجام می‌گیرد (شکل ۱۹ ۷۷)



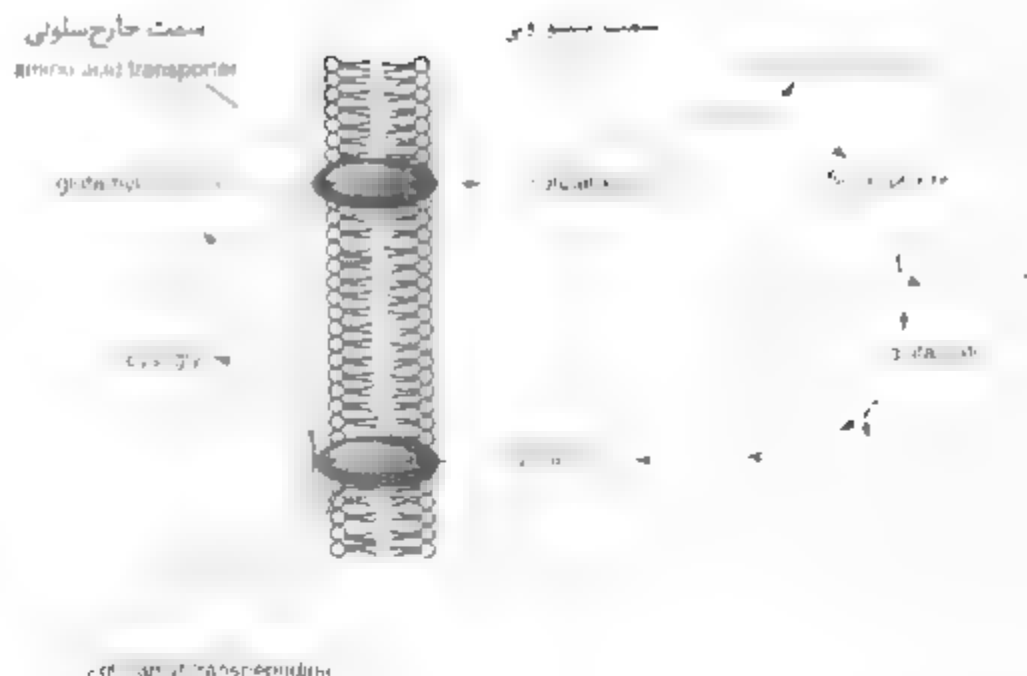
چرخه ۷- گلوپامیل اسیدهای آمینه را انتقال می‌دهد

چندین مکانیسم بری انتقال اسیدهای آمینه در عرص غشاء‌های سلولی وجود دارد. بسیاری از اینها هم‌انتقالی همسو یا هم‌انتقالی ناهمسو هستند (ص ۶۶۰) که با انتقال سدیم جهت می‌شوند. چرخه ۷- گلوپامیل برای انتقال اسیدهای آمینه در عرص غشاء، در کلیه‌ها و برخی بافت‌های دیگر فعال است، ولی به خصوص در سلول‌های بی‌تنبال کلیه مهم می‌باشد. این انتقال بیش از سایر مکانیسم‌ها نیاز به انرژی دارد، ولی سریع بوده و ظرفیت بالایی دارد. ۷- گلوپامیل ترانس‌پینیداز که در عشاء پلاسمایی قرار دارد، گنومات حاصل از GSH را به یک اسید آمینه خارج سلولی انتقال می‌دهد. ۷- گلوپامیل اسید آمینه حاصل توسط انتقال-دهنده اسید آمینه به داخل سلول انتقال داده می‌شود، در این محل ۷- گلوپامیل اسید آمینه هیدرولیز شده تا اسید آمینه و ۵- اکسوپروپیلین آزاد گردد (شکل ۱۹-۷۸). سیستینیل گلیسین تولیدی در واکنش ترانس‌پینیداز، به احراء اسید آمینه‌ای خود تجربه می‌شود. برای تولید مجدد GSH طی یک واکنش نیازمند ATP ، گنومات دوباره از ۵- اکسوپروپیلین تولید شده و GSH دوباره از سه جزء خود ستر می‌گردد. سه متکول ATP در تولید مجدد گلوپاتیون، یکی برای تولید گلوپامیل از اکسوپروپیلین و دو تا بری تولید پیوندهای پپتیدی، مصرف می‌شود



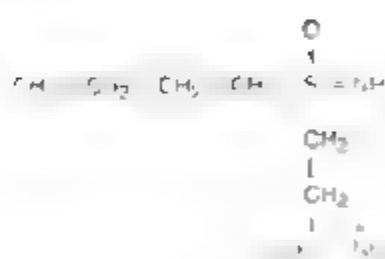
شکل ۱۹ ۷۷ ستر گلوپاتیون

شکل ۷۸ ۱۹ چرخه ۷- گنونا میل برای انتقال
اسیدهای آمینه.



غلظت گلوکوتایون بر پاسخ به سموم تأثیر می‌گذارد

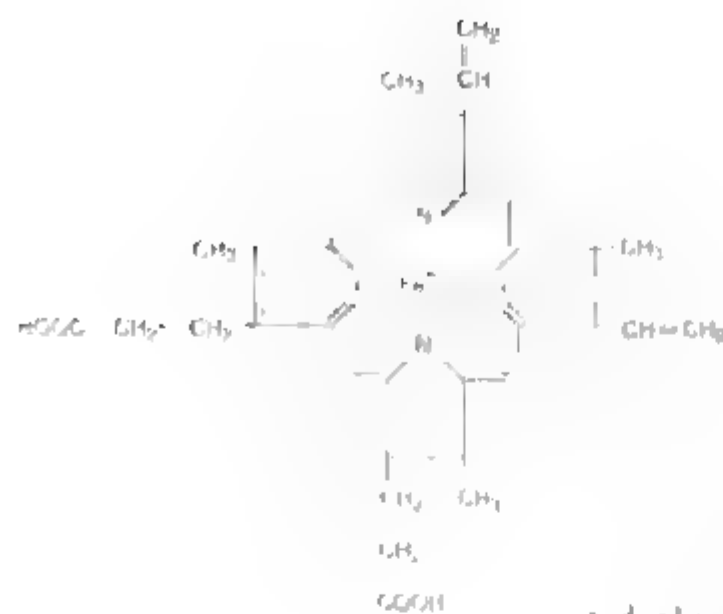
وقتی بدن در معرض شرایط سمی نظیر تولید پراکسید تشعشع بونیزول، عوامل آلکیلده کننده یا ترکیبات واکنشگر دیگر قرار می گیرد، افزایش میزان GSH مفید می باشد. سیستین و سالیسیل اسید با تبدیل شدن به مشتقات خود به GSH حوثر شده و این مشتقات به نوبت به بدن سرشاری برای مسیری جهت تولید GSH هستند که غلبه بر آن رژی، مالینی دارند. یک زهدافت فوری و محلی، حوثر یک دی استر محلول GSH، نظیر γ - (α- اتیل) گلوتامیل سیستیل اتیل گلیسینات می تواند منجر به افزایش فعالیت های آنزیماتیکی شود. غلظت بسیار پایین سیستین در بدن، نتیجه این فعالیت پایین، غلظت پایین GSH می باشد که آنها را نسبت به آسیب اکسیداتیو، به خصوص آسیب ناشی از هیدروپراکسیدهای تولیدی در چشم بعد از جراحی، مستعد می کند. اگرچه این آسیب ها به نوبت بخشی از روند طبیعی ترمیم و بازسازی هستند، اما مواردی که به تشعشع یا افزایش حساسیت انگلی ها به داروها، مقادیر پایین GSH مورد نظر می باشند، باید از این منظور میانه برداشته شود. حوثر بوتیون سولفوتوکسید، ۱۹-۱۶ بالوگ گلوتامات، به عنوان یک مهارکننده و همسر GSH استفاده می شود.



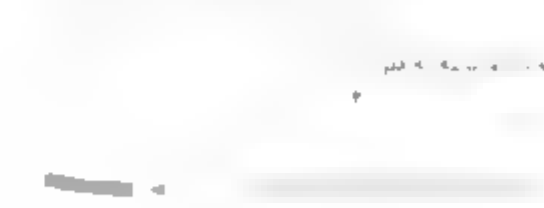
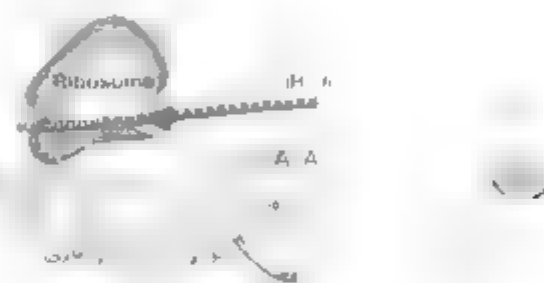
شکل ۷۹ ۱۹ جوتیو نیپر سو سو گنہم

۷-۱۹ • پیوستن بهم

هم در تمامی بافت‌های پستانداران تولید می‌شود. ستر هم در مغز استخوان و کبد برجسته‌تر می‌باشد، زیرا نیاز به هم برای فرارگیری در به ترکیب هموگلوبین و سیتوکروم‌ها دارند. همان‌طور که در شکل ۸۰-۱۹ شرح داده شده است. هم یک ماکول عمدتاً مسطح است. هم یکی از پایدترین ترکیبات است که خصوصیات ریبانسی قوی از نشان می‌دهد.

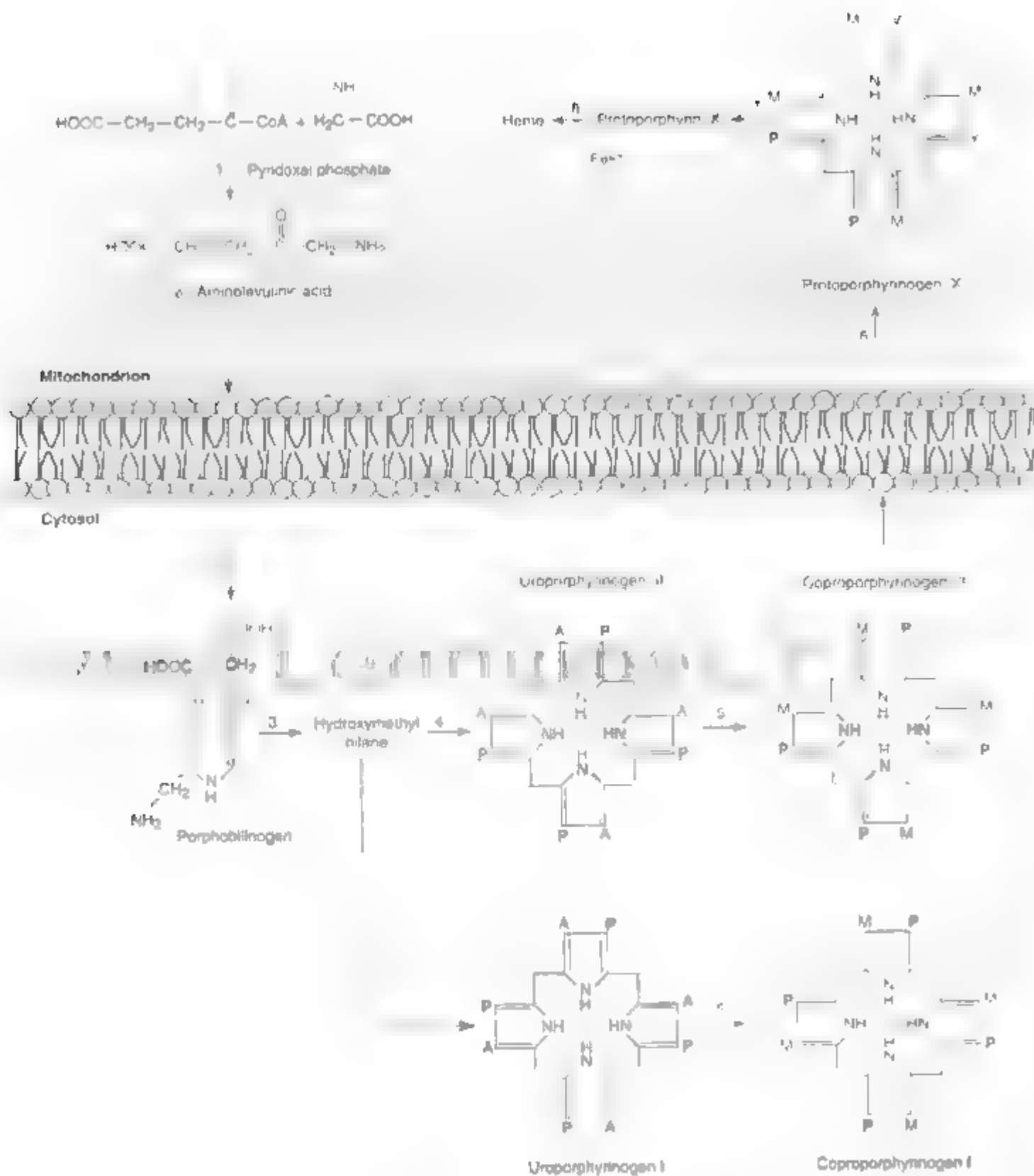


می تواند به راحتی، به خصوص در حضور نور، به طریق غیر نرمی به محصولات پورفیرینی تبدیل گسیده شوند. در حالت اخیر، زروانس با اکسید آمینو، چهار پل متیسی موجود در



۱۰۶۰ • بحث چهارم مسیرهای متابولیک و گنس آنها

آزمیم های درگمر در سوسنر هم
سید δ آمینولولینیک ستاز اسید δ- آمینولولینیک (ALA) ستاز مرحله محدود کننده
سرعت ستز هم را در تمامی بافت های تحت مطالعه، کنترل می کند. ستز این آئرم در
سینورول و به راهمایی mRNA تولیدی در هسته صورت می پذیرد. آئرم به داخل ماتریکس
میتوکندری انتقال یافته و در اینجا با سوکسیلیل کوا تعامل می کند که یکی از ترکیبات واسطه
جرخه اسید تری کربوکسیلیک است. در سینورول، هر ریرواحد در حالت ناشده وجود
دارد که تنها شکلی است که می تواند مستقیماً توسط یک توالی پیام انتهای آمینوی باری
به داخل میتوکندری انتقال داده شود. یک ملکول سینورولی وابسته به ATP که به عنوان یک
پروتئین جابرونی است، حالت امتداد یافته ناشده آن را حمل می کند. بعد از انتقال، این توالی
انتهای آمینو توسط یک پروتئاز وابسته به فلز در ماتریکس میتوکندری شکسته می شود تا
ریرواحد ALA ستاز ۴۵ kDa حاصل شود. در داخل ماتریکس میتوکندری، پروتئین جابرونی
ویکومری دیگری، تاشدن صحیح را طی یک فرایند ثانویه وابسته به ATP کاتالیز می کند
که ۱۳-۱۹ ALA ستاز هم به هم پیوسته می شود. در حدود ۶۰ درصد از هم
ستز و هم فعالیت این آئرم در معرض تنظیم توسط انواع مختلفی از مواد قرار دارد؛ در حضور
همین ۲ mM تا ۵۰ mM در سبب ۲۰-۳۰ درصد کاهش می شود.



شکل ۱۹-۱ مسیر سنتز هم. اعداد اشاره به آنزیم‌های هر مرحله در ردگه عبارتند از (۱) ALA سنتاز (۲) ALA دهیدراتاز (پورفوبیلین سنتاز)، (۳) پورفوبیلین سنتاز (هیدروکسی‌متیل‌بیلان سنتاز)، (۴) پورفوبیلین سنتاز (هیدروکسی‌متیل‌بیلان سنتاز)، (۵) اوروپورفوبیلین سنتاز (دیکربوکسیلاز)، (۶) کوپورفوبیلین سنتاز (کسیداز)، (۷) پروپورفوبیلین سنتاز (کسیداز)، و (۸) فروتلاتاز (لیگاند‌های پیرول نشان داده‌شده، A = استیک، M = متیل، و V = وینیل).



شکل ۸۲ ۱۹ فعالیت پروتوپورفیرینوزن IX اکسیداز به عنوان نمونه‌ای از تبدیل یک پروتوپورفیرینوزن به یک پورفیرین.

آنزیمی متلزم ترکیب گلیسین با سوکسیمیل کوآ در جهت تولید اسید δ- آمینولولیبیک می‌باشد. این واکنش نیاز مطلق به پیریدوکسال فسفات دارد. در ایروریم برای ALA وجود دارد؛ تنها mRNA شکل اریتروسیتی یک عنصر پاسخ به آهن (IRE) دارد، جهش در شکل اریتروسیتی منجر به کم‌خونی سیدروبلاستیک می‌شود که در آن آهن اضافی در میتوکندری گلول‌های قرمز خون در حال نمو وجود دارد، ولی سنتز هم معیوب می‌باشد. این حالت می‌تواند مرتبط با X یا اکتسابی باشد.

اسید آمینولولیبیک دهیدراتاز؛ دومین آنزیم این مسیر یعنی اسید آمینولولیبیک دهیدراتاز (پورفوبیلینوزن سنتاز) از نوع سنتزولی است و متشکل از هشت زیرواحد می‌باشد که تنها چهار مورد آن با سوبسترا تعامل می‌کند. این پروتئین در تعامل با سوبسترا تولید یک یار شیف می‌کند، ولی در این حالت، گروه ε- آمینوی یک ریشه لیرین به کرین کرئوبیل ملکول سوبسترا اتصال می‌یابد (شکل ۸۴-۱۹). دو ملکول ALA به‌طور غیرقرینه با یکدیگر ترکیب شده و تولید پورفوبیلینوزن می‌کنند که یک ساختمان حلقوی هتروسبلیک با سه زنجیر جانبی دارد که دو زنجیر آن شامل اسید آمینیک و اسید پروپیونیک می‌باشد. ALA دهیدراتاز یک آنزیم حاوی روی است و حساسیت سیار زیادی به مهار توسط فلزات سنگین، به خصوص سرب، دارد. یکی از مشخصه‌های مسمومیت با سرب، افزایش ALA در غیاب افزایش پورفوبیلینوزن می‌باشد.

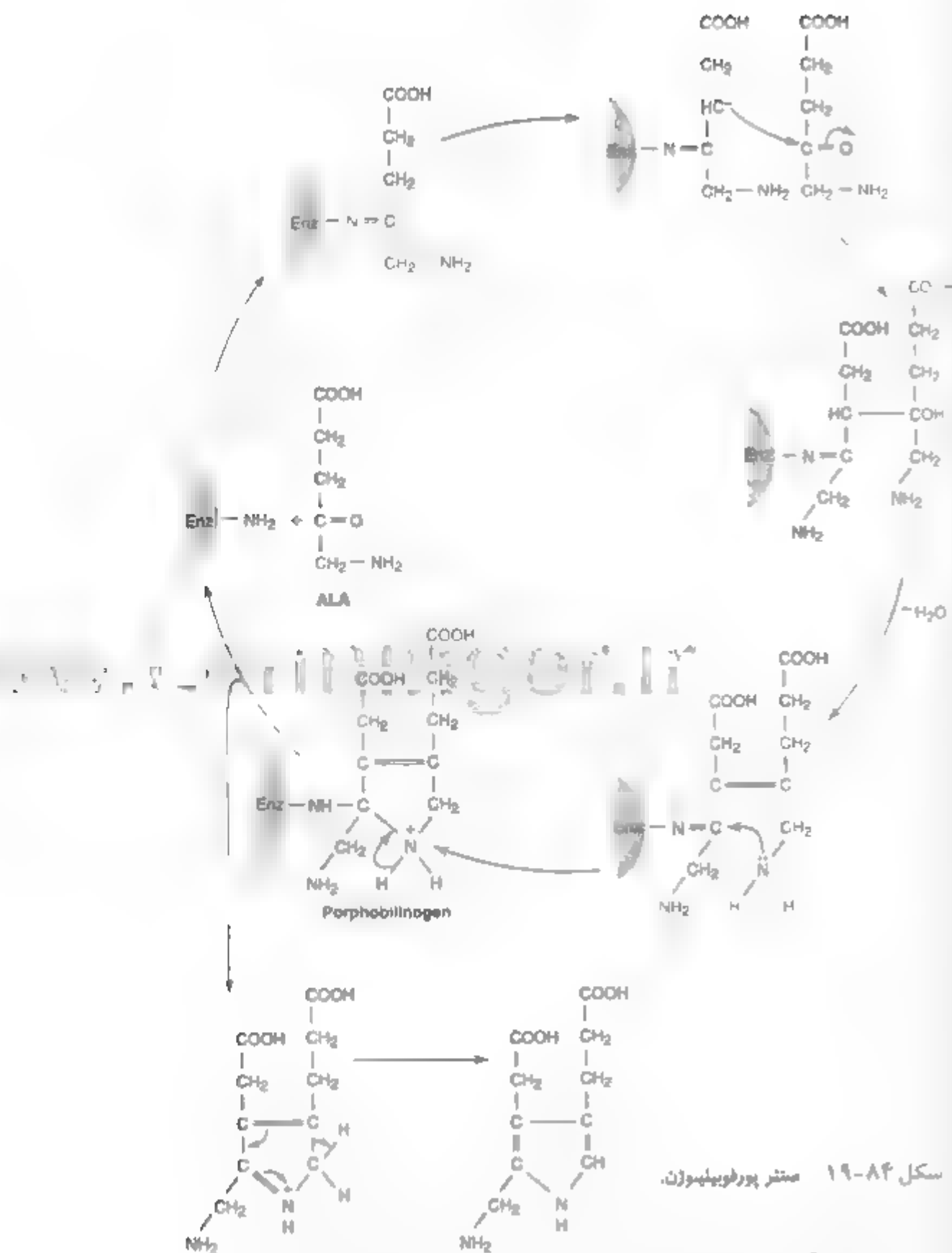
پورفوبیلینوزن دامیناز و اوروپورفیرینوزن III سنتز حلقه پورفیرینی یک فرایند پیچیده است. یک گروه سولفیدریل بر روی پورفوبیلینوزن دامیناز (هیدروکسی متیل بیلا سنتاز) (ارتباط بالینی ۲۳-۱۹) از طریق یک واکنش دامیناسیون، تولید یک پیوند تیواتری با یک ریشه پورفوبیلینوزن می‌کند. بعد از آن، پنج ریشه پورفوبیلینوزن دیگر به‌طور متوالی دامیه شده تا یک اداکت هگزپیرولی خطی با آنزیم تولید شود. این اداکت به طریق هیدرولیتیک شکسته شده و تولید یک کمپلکس آنزیم-دی‌پیرول‌متان و تتراپیرول خطی هیدروکسی- متیل بیلا می‌شود. حال کمپلکس آنزیم-دی‌پیرول‌متان برای دور بعدی چرخه جهت تولید تتراپیرول دیگر آماده می‌باشد. لذا، دی‌پیرول‌متان کوفاکتور با اتصال کووالان آنزیم می‌باشد.



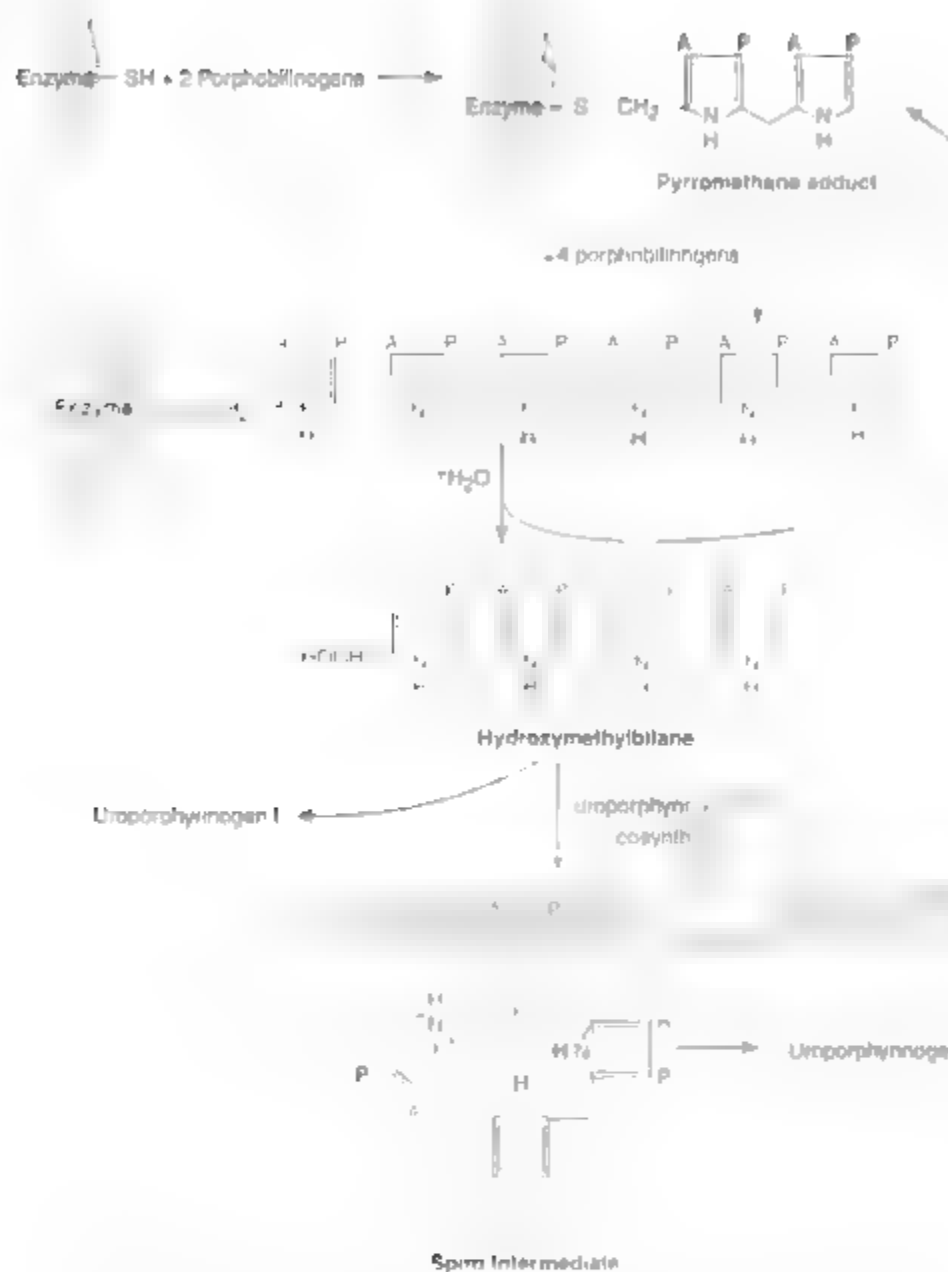
پورفیری حاد متناوب

پورفیری حاد متناوب (AIP) (OMIM ۱۷۶۰۰۰) حاصل جهشی در ژن کدکننده هیدروکسی متیل- بیلا سنتاز (HMBS) می‌باشد که پورفوبیلینوزن- سرب (PBG) سرب دامیه می‌شود. حملات سرب معمولاً بعد از بلوغ رخ داده و عموماً در شب رخ می‌دهد. نظیر فتوباریتورات‌ها و همچنین الککل و عفونت تشدید می‌شوند. این اثر ناشی از اتقاء کبلی ۵- آمینو- لوبلینات سنتاز می‌باشد. زنان به AIP مستعدتر هستند. AIP با افزایش دفع ادراری پیش‌سارهای HMBS، اسید دلتا- آمینولولیبیک (ALA) و پورفو- بیلینوزن (PBG) مشخص می‌شود. AIP به صورت یک صفت اتورومال غالب به ارث رسیده، لذا حتی هتروزایگوت‌ها ممکن است علائم مربوطه را نشان دهد. تنها حدود ۱۰٪ تا ۲۰٪ حاملین ژن AIP طی عمر خود علامت‌دار می‌شوند. پیشگیری شامل آگاهی دادن به اعضاء خانواده برای دوری از عوامل تشدیدکننده می‌باشد.

علائم شامل ضعف برجسته در بازوها و پاها، صربان قلبی قدری سریع، و افزایش متوسط فشار خون می‌باشند. ممکن است حملات رودتر درد شکمی شدید بدون تشعیه وجود داشته باشد اغلب مقادیر بالای پورفوبیلینوزن در ادرار وجود دارد.



پورفوبیلینوزن دامیار قادر به بستن حلقه بیست؛ در صورتی که هیچ عامل دیگری وجود نداشته باشد، هیدروکسی متیل بیلا در یک مرحله غیروابسته به آنزیم، به طور خود به خودی بسته شده تا تولید اوروپورفیرین شود که ساختمانی متشکل از چهار حلقه پیرولی متصل می باشد. هرچند، این دامیار ارتباط نزدیکی با پروتئین دیگری به نام اوروپورفیرینوزن III



شکل ۸۵-۱۹ ستر ایزومرهای I و II. آنزیم به سایه‌دار اوروپورفیرینوژن I استار است

ستار دارد که ستر ایزومر III را هدایت می‌کند. تولید ایزومر اخیر مستلزم یک ترکیب واسطه است که در آن حلقه‌ها تنها در طریق یک اتم اتصال دارند (یک ساختمان spiro) که از هیدروکسی متیل بیلا تولید می‌شود؛ این موضوع به برعکس شدن یکی از گروه‌های پیر، کمک می‌کند (شکل ۸۵-۱۹) در غیاب اوروپورفیرینوژن III ستار، اوروپورفیرینوژن I به هنگامی سنتز می‌شود؛ در حضور آن، سریعاً ایزومر III ستر می‌شود. اوروپورفیرینوژن‌ها در هر گروه پیرولی، دو نوع استخلاف دارند. با حرکت در جهت عقربه‌های ساعت حول این حلقه، این استخلاف‌ها می‌تواند آرایش ABABABAB (که در آن A و B متفاوت هستند) را داشته باشند و تولید پورفیرینوژن نوع I کنند و یا آرایش آنها می‌تواند به شکل ABABABBA باشد که مربوط به پورفیرینوژن III می‌باشد. در اصل، دو آرایش دیگر می‌توانند تولید پورفیرینوژن‌های II و IV را کنند و اینها به طریق شیمیایی قابل سنتز هستند؛ هرچند به‌طور

پروتوپورفیرینوژن اکسیداز، آنزیم مسئول در بانی دیگر، تحت عنوان پروتوپورفیرینوژن اکسیداز، پل های متیسی را اکسیده نموده و تولید پروتوپورفیرین IX می کند که برخلاف سایر پل های سارهای هم، بسیار نامحلول در آب است. مقادیر مازاد پروتوپورفیرین IX که به هم تبدیل نمی شوند، از طریق سیستم صفراوی به داخل مجرای روده ترشح می گردند. بیماری اتورومال عصب، پورفیری واریگت ناشی از کمبود پروتوپورفیرینوژن اکسیداز می باشد.

فروشلاناز احزین بریم مسیر فروشلاناز است که آهن در در داخل پروتوپورفیرین IX قرار می دهد. امید مسکورسک و سیستمش به عنوان مواد حیاء کننده برای فعالیت آن مورد نیاز است. پس پروتئین سب به ترب همراه سبکی، به خصوص سرب، و آهن، محرومیت از آهن، حساس می باشد. در این حالات، روی به جای آهن قرار گرفته و تولید یک کمپلکس $IX-Fe$ می شد برخلاف هم، کمپلکس پروتوپورفیرین IX دارای هموستسی می باشد و به راحتی در معده بر کم قابل حشو می باشد. فروشلاناز پروکربوسی دارد. گروه پروستتیک است، در حالی که بریم پستاندازان حاوی یک گروه Fe_2S_2 می باشد.

ALA بسیار مرحله محدود کننده سرعت سوستر هم را کاتالیز می کند.

ALA در سوستر هم به سرعت به ALA تبدیل می شود.

ALA به سرعت به ALA تبدیل می شود و به ALA تبدیل می شود.

ALA به سرعت به ALA تبدیل می شود و به ALA تبدیل می شود.

ALA به سرعت به ALA تبدیل می شود و به ALA تبدیل می شود.

مهار کننده فعالیت آن عمل می کند و اینجاست که هم به شیه سوسترها و نه محصولات

عمل آنزیم است، احتمال دارد در یک جایگاه آلوستریک عمل کند، تقریباً یک صد دارو

و متابولیت مختلف قادر به القاء ALA ستار، برخی تا ۴۰ برابر، هستند، اثر عوامل فارماکولوژیکی

محرر به خصوصیت بالایی مهمی شده است که در آن وضعیت برخی بیماران مثلاً به برخی

نوع پورفیری، به دنبال مصرف نامناسب برخی داروها (برای مثال، باریتورات ها)، تشدید

می شود. ALA دهیدراتار نیز توسط هم مهار می شود؛ ولی این مهار نتیجه فیربولوزیکی کمی

را به دنبال دارد، زیرا فعالیت ALA دهیدراتار حدود ۸۰ برابر بیش از ALA ستار است و

سابقین اثرات مهاری هم ابتدا در فعالیت ALA ستار منعکس می گردد.

گلوکز یا یکی از متابولیت های نزدیک آن سوستر هم را با مکایسمی مهار می کند که

مستلزم غیرفعال سازی فاکتورهای ریبوئسی است. این موضوع اهمیت بالایی دارد، زیرا

برخی بیماران حالت پورفیرینیک خود را برای اولین بار در زمانی نشان می دهد که مصرف

کاری (و سایرین گلوکز) را بسیار کم می کند. سایر تنظیم کننده های متابولیسم پورفیرین شامل

برخی استروئیدها می باشند. هورمون های استروئیدی (برای مثال، قرص های ضد بارداری

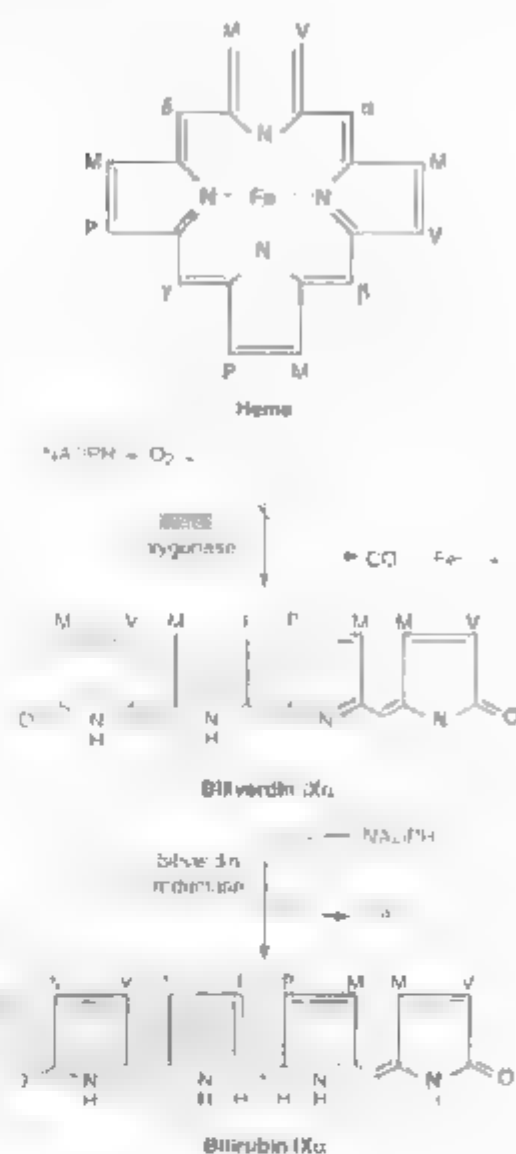
حوزاکی) دارای یک پیوند دوگانه در حلقه A بین اتم های کربن ۴ و ۵، می تواند توسط دو

۸-۱۹ • کاتابولیسم هم

کاتابولیسم همس هائ حاوی هم، دو مسیر متابولیک استاندارد را نشان می‌دهد: (۱) راهی برای پردازش محصولات آبگریز تجزیه حلقه پورفیرینی و (۲) احتباس و به حرکت درآوردن آهن به صورتی که بتواند دوباره مورد استفاده قرار گیرد. طول عمر گلبول‌های قرمز خون حدود ۱۲۰ روز است. سلول‌های پیر به واسطه تغییراتی در غشاءهای خود مورد ششایی قرار گرفته و توسط سیستم رتیکولندوتلیال در محل‌های خارج عروقی بلعیده می‌شوند. رنجیرهای گلوبینی دناتوره شده و هم به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شود. گلوبین به احشاء آمینوای سازنده خود تجزیه شده تا دوباره برای نیارهای متابولیکی عمومی مورد استفاده قرار گیرد.

شکل ۸۶-۱۹ حوادث مربوط به کاتابولیسم هم را نشان می‌دهد. هم اساساً توسط سیستم آنزیمی شبکه آندوپلاسمی تجزیه می‌شود که نیار به اکسیژن و NADPH دارد. هم اکسیژناز دو ایزومر دارد: نوع I توسط سوپرا اکساز می‌شود و نوع II دائمی است. این آنزیم تجزیه پل α - β بین را کاتالیز می‌کند که دو ریشه پیرولی حاوی استخلاف‌های وسیلی را به یکدیگر متصل می‌کند. این کربن α - β به طور کلی به متواکسید کربن تبدیل می‌شود. این تنها مسع درونی متواکسید کربن در انسان است. بیشتر متواکسید کربن از طریق مجرای نفس دفع می‌شود. اکسید موحد در متواکسید کربن، حلقه‌های لاکتیمی سی‌ویدین که حدود ۱۰٪ از سارین ساده است، مستقیم، از اکسید متکیمی می‌شود. سه یلیمین اکسید به ۳ مول اکسید کربن در هر حلقه دارد. هم کسیر رتینا از هم به عنوان سوپرا استفاده می‌کند و احتمالاً آهن در مکانیسم تجزیه نقش دارد. تریپیرول خطی ییلی وردین IX با عمل هم اکسیژناز تولید می‌شود. ییلی وردین IX توسط ییلی وردین ردوکتاز به ییلی روین IX احیه می‌شود مشخص شده است که محصولات حاصل از فعالیت هم اکسیژناز برای سلول اثر حفاظتی دارند (ارتباط بالینی ۱۹-۲۴).

سلی‌روین در کبد به سلی‌روین دی‌گشوکرومید کسرویه می‌شود. ییلی‌روین از گلبول‌های قرمز پیر و همچنین از نوسازی سایر پروتئین‌های حاوی هم، نظیر سیتوکروم‌ها تولید می‌شود. مطالعات با گلیسین نشاندار به عنوان پیش‌ساز نشان داده‌اند که بعد از تحویز ضربانی این پیش‌ساز، با یک سرعت بسیار زیاد یک ییلی‌روین نشاندار - زودرس^۱، با یک میزان حداکثر ۱ تا ۳ ساعت، ظاهر می‌شود. میزان بیشتری از ییلی‌روین بسیار دیرتر و در حدود ۱۲۰ روز بعد ظاهر می‌گردد که انعکاسی از نوسازی هم در گلبول‌های قرمز خون است. ییلی‌روین نشاندار - زودرس را می‌توان به دو قسمت تقسیم کرد: یک بخش زودرس - زودرس^۲ که انعکاسی از نوسازی پروتئین‌های همی نظیر سیتوکروم‌ها در کبد است.



شکل ۸۶-۱۹ تولید ییلی‌روین از هم. اتم‌های کربن متیلن در هم با حروف بونانی نشان داده شده‌اند

1 Early labeled

2 Early early



نقش حفاظتی هم اکسیژناز برای سلول

می‌کشد کربن (۱۱) و سی‌و‌دس فقط به عنوان محصولات فرعی فعالیت هم آنتیرو سیتیک سی‌و‌دس یک سی‌کسید است و در هنگام نقاء هم اکسیر یا توسط سیرین به این اساس نفس مهمی به نقاء می‌کند (۱۲)، همانند کسید سربیک (۱۳) که در قطر ماحتمالی سیتیک است، بر روی عصبه صافه عمل کرده و مثال ده‌سده سیت که به عنوان یک منبع کسیده عروقی دارای اثرات حفاظتی، برای مثال در موارد سیکته، است. همانند NO

و یک بخش دپرس-زودرس^۱ که نتیجه خونسازی ناقص می باشد. مورد اخیر معیاری از خوشسازي غیرمؤثر می باشد و می تواند در حالات بیماری نظیر کم خونی کشنده و تالاسمی ها، بسیار قابل توجه باشد. بیلی رویین در سلول های سیستم رتیکولو آندوتلیال، شامل فاگوسیت ها، سلول های کوپفر کید و سلول های موجود در طحال و مغز استخوان تولید می شود (ارتباط بالینی ۲۵-۱۹). در مقادیر pH فیزیولوژیک، بیلی رویین حلالیت کمی در محلول های آبی دارد. در هنگام حمل در گردش خون، بیلی رویین به آلومین سرم با ثابت سوختگی نسبی^۲ متصل می گردد. آلومین یکی جایگاه با تمایل بالا و یک خاکه با خاصیت کمتر را در خود جای داده است. نسبت سیرویس (کریکتروس)^۳ که با اسفد سنی رویین به سدهای غشایی نمایان می شود، مطرح می نماید که جایگاه دوم به دلیل تمایل ضعیف به مشکل مؤثری در حمل بیلی رویین نقش ندارد. بیلی رویین از آلومین جدا شده و توسط سلول های کبدی با اسفد سنی یک مکعب متداولی برداشت می شود. در داخل سلول، بیلی رویین به دو پروتئین، Z^۴ و Y^۵ پیوند می یابد. کیونابون S-ترانسفراز B، لیگاندين نیز نامیده می شود) و نئین Z سیتوزولی (که پروتئين اتصالى اسيد چرب^۶ [FABP] نیز نامیده می شود)، اتصال می یابد. اتصال بیلی رویین به این پروتئين ها مانع برگشت آن به خارج سلول می شود. گلدبن حالتي شده است و مشخص شده که دو زیر واحد (۲۲ kDa و ۲۷ kDa) دارد ستویکمتری اتصال به صورت یک ملکول بيلي رویين به هر ملکول لیگاندين کامل است. در داخل سلول کبدی، رنجبرهای جانی بيلي رویين کوپزوگه شده تا توليد يك دي گلو-کوروييد شود (ارتباط باليني ۲۶-۱۹ و شکل ۸۷-۱۹). در اين واكنش از اوريدين دي فسفو-ATP حاصل مي شود و ATP به ADP تبديل مي شود. در مرحله اول، دی گلوکوروييد و یا صيغی، دی گلوکوروييد شكل اصلي بيلي رویين ترشحی است، و میزان منوگلوکوروييد و یا سایر اداكت هاي گليكوز يدي كم می باشد. بيلي رویين دي گلوکوروييد نسبت به سيرويس رد حلاليت بسيار بیشتری در آب دارد و بنابراین عمل ترانسفراز سبب تسهيل در دفع

† Late-early

2. Karakteristik

3 Fatty-acid-binding protein



همولیز ایزوایمیون نورادان (OMIM ۱۱۱۶۸۹)

بال مادر Rh منفی که حس Rh مثبت دارد، تولید آنتی بادی‌هایی ضد Rh مثبت می‌کند. پس بی بادی‌ها از عرص جفت عبور کرده و سبب لیز گلول‌های قرمز خون می‌شوند. معمولاً این موضوع اهمیت بالایی زیادی ندارد، مگر در حدود یک سوم بارداری‌های Rh مثبت که در آنها مادر قبلاً تماس آنتی ژنیک به واسطه نورادان قلی داشته باشد. مطالعات قبل از تولد، وجود آنتی بادی‌های IgG مادری ضد گلول‌های قرمز Rh مثبت را آشکار می‌کند که نشانه Rh مثبت جنین می‌باشد. از آزمایش DNA می‌توان برای تعیین نوع RhD (گروه خونی رزوس، آنتی ژن D) در نمونه پرزهای کوریونیک یا سلول‌های آمنیوتیک استفاده کرد. اخیراً روش ایمن‌تری برای تشخیص وضعیت RhD انداخ شده است. فناوری PCR را می‌توان برای ازدیاد DNA سلول‌های جنینی در گردش خون مادر به کار برد که نیاز به روش‌های نه‌اجمی‌تر را برطرف می‌سازد. آسیب ناشی از رزوس در زمان تولد اعار می‌شود. انتقال جفتی بیلی‌روبین با دفع از طریق کبد مادر انجام می‌شود. به‌دین سکه به‌مندی شدن متواسه سیر و س د ب و د به صو صصعی بیان می‌شوند، نوزدان ممکن است قادر به دفع مقدار زیاد بیلی‌روبین نباشند که می‌تواند به تجمع گلول‌های دسر حاصل شود. د مایه

این نورادان معمولاً طبیعی به نظر می‌رسند؛ هرچند بیلی‌روبین غیرکروماتوگ موجود در خون طناب ناف، به دلیل شروع همولیز توسط آنتی بادی‌های مادری، 4 mg/dL افزایش دارد. طی دو روز بعد میزان بیلی‌روبین سرم افزایش می‌یابد که تداوم همولیز ایزوایمیون را نشان می‌دهد که منجر به یرقان، بزرگی کبد و طحال، آسیب و خیر می‌شود. در صورت عدم درمان، نشانه‌های آسیب سیستم عصبی مرکزی می‌تواند به وجود آید که همراه با ناتوانی (کاهش سطح هوشیاری همراه با خواب‌الودگی)، هیپوتونی (کاهش تون عضلات اسکلتی)، حالت اسپاسم، و مشکل تنفسی می‌باشد که سندروم کریکتروس را تشکیل می‌دهد.

درمان مستلزم تعویض خون با خون کاملی است که از نظر سرولوژیکی هم با خون نوزاد و هم سرم مادر سازگار باشد. این سازگاری برن سکی از همولیز سلول‌های انتقال‌یافته لازم است. درمان‌های دیگر شامل عودسی خارجی می‌باشد که سبب تهیل در تجربه بیلی‌روبین می‌شود. بر مسحل می‌باشد. کسول ضد Rh به مادر Rh منفی داده می‌شود. س بی بادی‌ها کسول‌های قدر جسی را شناسایی نموده و مسابره می‌شود. Rh سبب تجربت بها و د ب و د ب سح صبی در مادر می‌شود.



کمبود بیلی‌روبین UDP-گلوکورونیل ترانسفراز

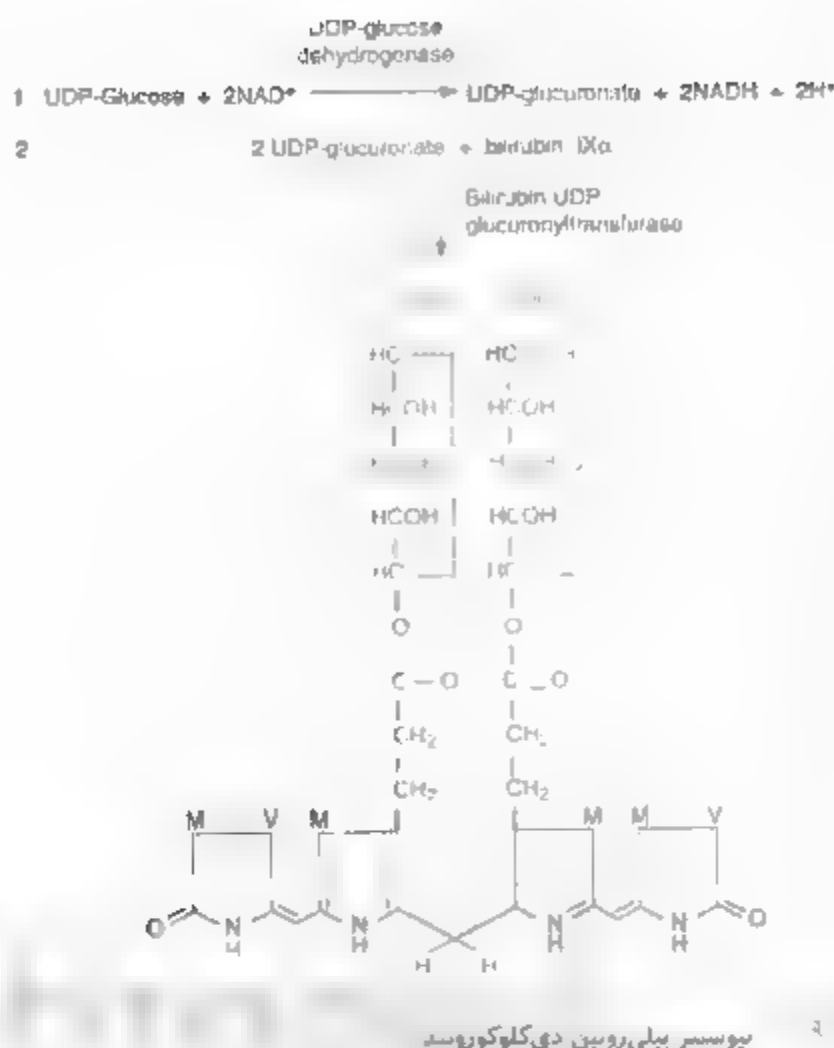
به نوع جهش می‌تواند منجر به کمبود بیلی‌روبین UDP-گلوکورونیل ترانسفراز (OMIM ۱۹۱۷۴۰) شود. هر سه مورد در ژن UGT1A1 (UDP-گلوکورونیل ترانسفراز 1A1) قرار دارند و هر کدام دارای عاقبت متفاوتی هستند. جهشی که منجر به کمبود کریگلر-نیر نوع I می‌شود، تولید حالتی همراه با مقادیر بسیار پایین بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید در خون می‌کند و برخلاف انواع دیگر، نوع I به درمان با فنیاریتال پاسخ نمی‌دهد. سندروم کریگلر-نیر نوع II که منجر به مقادیر بالای بیلی‌روبین آزاد و نوع سوم

کمبود ترانسفراز، سندروم ژیلبرت^۱ (مقادیر متوسط بیلی‌روبین)، هر دو به درمان با فنیاریتال پاسخ می‌دهند. بیلی‌روبین ۴۰ جهش معیوب سح داده شده است و مقادیر بیلی‌روبین خون ز بیماری به بیمار دیگر مربوط است. در برخی موارد، بیلی‌روبین اراد بسیار کمی وجود دارد. بیلی‌روبین از سرعت پارس تولید بیلی‌روبین می‌باشد. اثر بخشی درمان با فنیاریتال براساس توانایی این دارو در القاء UDP-گلوکورونیل ترانسفراز می‌باشد.

1 Crigler Najjar

2 Gilbert syndrome

بیلی‌روبین به داخل صفرا می‌شود جذب بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید از مخاط روده ضعیف است. ریشه‌های دی‌گلوکورونید توسط هیدرولایزهای باکتریایی در انتهای روده بزرگ



اوروکروم

اوروکروم نام ابتدایی بود که به این رنگ نه داده شد. ریز معتقد بودن به ادرار رنگ می دهد. هم اکنون مشخص شده است که چلین رنگدانه مرتبط مسئول ایجاد رنگ ادرار هستند و به همین دلیل این نام ابتدایی کمتر به کار می رود. رنگ زرد ادرار به دلیل وجود اوروبیلین ها، به خصوص ۵-اوروبیلین، ۱-اوروبیلین، ۱-استرکوبیلین، و احتمالاً رنگدانه های دیگر است. اوروبیلین ها متشکل از چهار حلقه پیروی تغییر یافته هستند که توسط پل های متبلی یکدیگر اتصال دارند.

رنگ می شوند؛ بیلی روبین آزاد شده به تتراپیرول های خطی بیرنگی به نام اوروبیلینوزن ها احیاء می شود؛ سپس خود اوروبیلینوزن ها به محصولات رنگی تحت عنوان اوروبیلین ها اکسیده می شوند که به داخل مدفوع دفع می گردند. کسر کوچکی از اوروبیلینوزن در انتهای ایلئوم در روده بزرگ جذب شده و توسط سلول های کدی برداشت و دوباره به داخل روده ترشح می شود. وقتی در برخی بیماری ها اوروبیلینوزن به مقادیر زیادی با راجدب می شود، کتبه به عنوان یک راه اصلی دفع آن عمل می کند (یک نگاه دقیق تر ۷-۱۹).

حالت طبیعی، غلظت بیلی روبین پلاسمایی $1-3 \text{ mg/dL}$ می باشد و تقریباً ۸۰٪ از نوع غیرکونژوگه می باشد (ارتباط بالینی ۲۷-۱۹). بیلی روبین کونژوگه تحت عنوان سر-بیلین مستقیم مورد اشاره قرار می گیرد، زیرا به راحتی می تواند با املاح دیاروبیوم حفت و تولید رنگ های آرو در واکنش وان دن برگ^۱ مستقیم کند. بیلی روبین غیرکونژوگه اتصال غیرکوبولان به آلبومین دارد، و تا زمانی که با افزودن یک حلال آلی نظیر اتانل آزاد شود، در واکنش شرکت نمی کند. این واکنش بیلی روبین غیرمستقیم یا بیلی روبین غیرکونژوگه را سنجی می کند. بیلی روبین غیرکونژوگه آنقدر محکم به آلبومین و لیپیدها اتصال می یابد که در داخل پلازما انتشار یافته و بنابراین در داخل ادرار ظاهر نمی شود. این بیلی

1 van den berg reaction

بد افزایش قابل توجه بیلی روبین غیرکونژوگه اساساً انعکاسی از انواع بیماری های کبدی، شامل انواع ارثی و اکتسابی، می باشد.

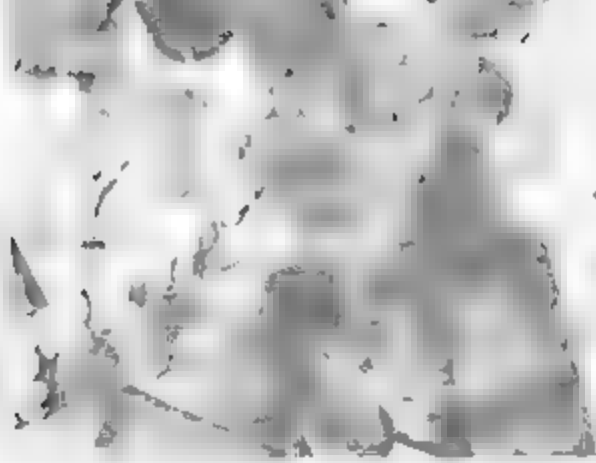
مزایش بیلی روبین کونژوگه در پلاسما یا بیماری کبدی و یا مجرای صفراوی در ارتباط است. در انسداد صفراوی ساده پیچیده نشده، جزء اصلی شکل دی گلوکوروبیدی است که توسط کبد به داخل بخش عروقی آزاد می شود. بیماری مجرای صفراوی ممکن است خارج

همولیز داخل عروقی نیاز به زیاله‌روبی آهن دارد

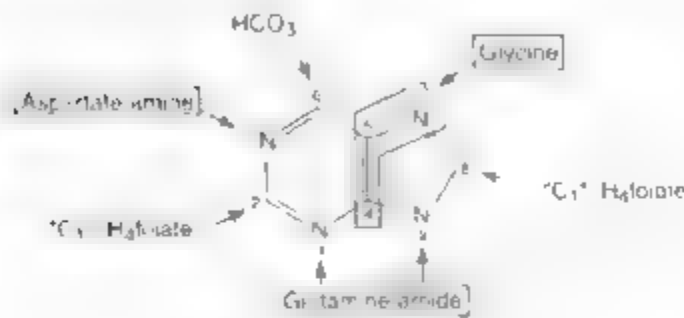
در برخی بیماری‌ها، تخریب گلبول‌های قرمز خون در قسمت داخل عروقی، به‌حای سلول‌های ... رخ می‌دهد. در هنگام حمله داخل عروقی، وند هموگلوبین و ... به داخل پلاسما می‌تواند منجر به افزایش دفع آنها از طریق ادرار و در نتیجه از دست رفتن مقدار قابل توجهی آهن شود. برای پیشگیری از این رخداد، پروتئین‌های پلاسمایی اختصاصی در مکایسم‌های زباله‌رویی^۱ دخالت دارند. ترانسفرین به آهن آزاد اتصال یافته تا این امکان ورود آن به داخل سلول را فراهم می‌سازد. هموگلوبین آزاد، بعد از اکسیژناسیون مویرگ‌های ریوی، به دایمرهای $\alpha\beta$ تفکیک شده که به گروهی از پروتئین‌های پلاسمایی، هاپتوگلوبین^۲ متصل می‌شود که حاصل زنجیرهای $\alpha_2\beta_2$ است. دایمر $\alpha\beta$ هموگلوبین در ... به دایمر $\alpha_2\beta_2$ هموگلوبین به یک مکایسم اختصاصی متصل می‌شود. ... گلوبین‌های α_2 گلوبین‌هایی هستند که در کبد سنتز می‌شوند. ... زنجیرهای α و β از یک پلی‌پپتید واحد مشتق می‌شوند که به دو زنجیر متفاوت می‌مکند. زنجیرهای β شبیه پروتئین‌های ۳۹ kDa با ساختمان ثابت هستند؛ زنجیرهای α چند نوع می‌باشند. زنجیرهای هاپتوگلوبین از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی موجود در بین زنجیرهای α و β بین دو زنجیر α به یکدیگر اتصال دارند.

کمپلکس هموگلوبین - هاپتوگلوبین آنقدر بزرگ است که از میان گلوبول‌های کلیه عبور نمی‌کند. هموگلوبین آزاد (که در توپول‌های کلیه و ادرار ظاهر می‌شود) تنها زمانی به دنبال همولیز داخل عروقی وجود خواهد داشت که میزان آن از ظرفیت اتصالی هاپتوگلوبین موجود در گردش خون فراتر رود. هم موجود در هموگلوبین نسبتاً در برابر فعالیت هم اکسیدانز است، در حالی که ریشه‌های هم موجود در دیمر $\alpha\beta$ هموگلوبین متصل به هاپتوگلوبین بسیار حساس هستند.

اندازه گیری میزان سرمی هابتوگلوبین از مظهر بالینی به عنوان معیاری از شدت همولیز داخل عروقی مورد استفاده قرار می گیرد. بیماران که همولیز داخل عروقی وسیعی دارند،



متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی



ارتباط بالینی	• تجزیه نوکلئوتیدهای پیریمیدی	• مقدمه ۱۰۷۶
۲۰-۱ جهش‌های حذف- عملکرد در فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتاز ۱ PRPS1 سندروم Arts ۷۴	۱۱۰۱	• فعالیت‌های متابولیکی نوکلئوتیدها ۱۰۷۷
۲۰-۲ نفرس ۱۰۸	• نوکلئورید و نوکلئوتید کینازها ۱۱۰۳	• تولید واکسی‌ریبونوکلئوتیدها ۱۰۷۸
۲۰-۳ سندروم بیش- بیهان ۱۰۸۷	• از سم‌های متداول گنده نوکلئوتیدها به‌عنوان تابعی از چرخه سلولی ۱۱۰۳	• ستر نوکلئوتیدهای پورینی ۱۰۸۱
۲۰-۴ افزایش فعالیت ۵' - نوکلئوتیداز سینتروولی ۱۰۹۲	• سنتز کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی ۱۱۰۵	• ستر نوکلئوتیدهای پیریمیدی ۱۰۹۳
۲۰-۵ بیماری‌های نقص ایمنی همراه با نقص در تجزیه نوکلئوتیدهای پورینی ۱۰۹۳	• عوامل شیمی‌درمانی که با متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدی تداخل می‌کند ۱۱۰۶	• تولید واکسی‌ریبونوکلئوتیدها ۱۰۹۸
۲۰-۶ سندروم لیز تومور (TLS) ۱۰۹۴		
۲۰-۷ اورونیک سیدوری ارثی ۱۰۹۶		
۲۰-۸ سندروم آستاسیوباتی عصبی- گورشی میوکلندریایی (MNGIE) ۱۱۰۴		

مفاهیم کلیدی

ستر هر دو نوکلئوتید پورینی و پیریمیدی نیاز به اسیدهای آمینه اختصاصی. تراکید یوفولات ۵- فسفوریبوزیل ۱- پیروفسفات (PRPP) دارد. IMP پیش‌ساز برای ستر AMP و GMP است. سنتز شدیداً از طریق کنترل آلوستریک مراحل متعدّدکننده موجود در مسیرهای مجزا تنظیم می‌شود.

نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدی برای بسیاری از فعالیت‌های سلولی ضروری هستند. DNA و RNA مورد نیاز می‌باشند. نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدی در ابتدا و بازپافت نوکلئوتیدها یا نوکلئوتیدهای پیریمیدی و پورینی در سترهای مختلف می‌تواند.

جدول ۲۰-۱ • فعالیت نوکلئوتیدها

فعالیت	مثال‌های انتخابی
۱. متابولیسم انرژی	ATP (مقاصد عضلانی؛ انتقال فعال؛ شیب‌های یونی؛ و دهنده فسفات)
۲. واحدهای صومری اسیدهای نوکلئیک	NTPs و dNTPs (سوت‌رهایی برای RNA و DNA)
۳. مدیاتورهای فیبرولوژیک	آدنوزین (جریان خون کروی)، ADP (تجمع پلاکتی)، cAMP و cGMP (پیام‌های دوم)؛ تبدیل پیام از دهنده به گیرنده اتصال GTP
۴. دهنده	GTP (ایجاد کلاهک در mRNA)؛ تراشه‌دریویترین (هیدروکسیلاسیون اسیدهای آمینه آروماتیک)
۵. دهنده بررسی	NAD، FAD، FMN و کوآنزیم
۶. دهنده وسع	UDP-گلوکز (گلیکولیز)، CDP-کولین (فسفولیپیدها)؛ SAM (متیلاسیون)؛ PAPS (سولفامسیون)
۷. افکتورهای آنوستریک	ATP (افکتور منفی PFK-1)، AMP (افکتور مثبت فسفوریلاز)، dATP (b) (افکتور منفی ریمونوکلئوتید ردوکتاز)

ب. دروهی که مسیرهای نوکلئوتیدها آماده می‌کند، به‌طور موفق‌آمیزی به‌عنوان ضد تومور و عوامل ضدویروسی به‌کار بسته شده‌اند. ساختمان، شیمی و خصوصیات نوکلئوبارها، نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها در ضمیمه ۲۰-۱ شده است.

۲۰-۲ • فعالیت‌های متابولیکی نوکلئوتیدها

نوکلئوتیدها و مشتقات به نقش‌های مهم و متنوعی را در متابولیسم سلولی بازی می‌کنند. نوکلئوتیدهای متعدد متعددی در سلول‌های پستانداران وجود دارند برخی از اینها به‌طور ATP و NAD با غلظت‌های میلی‌مولار وجود دارند، در حالی که نوکلئوتیدهای دیگر به‌طور dATP و AMP حلقوی به غلظتی با بزرگی به مراتب کمتر وجود دارند. فعالیت‌های مربوط به نوکلئوتیدها در جدول ۲۰-۱ همراه با چند مثال خلاصه شده‌اند.

توزیع نوکلئوتیدها براساس نوع سلول متفاوت است

یکیات پورینی و پیریمیدینی اصلی موجود در سلول‌ها شامل مشتقات ۵'-نوکلئوتید می‌باشند که در میان آنها بیشترین غلظت را ATP دارد. توزیع نوکلئوتیدهای مختلف در سلول‌ها براساس نوع سلول متفاوت است. در گلول‌های قرمز خون، غلظت نوکلئوتیدهای دبی مختلف به مراتب بیش از نوکلئوتیدهای گوانینی، سیتوزینی و اوراسینی می‌باشد؛ در دت‌های دیگری به‌طور یک طیف کامل نوکلئوتیدها وجود دارد که شامل NAD^+ .

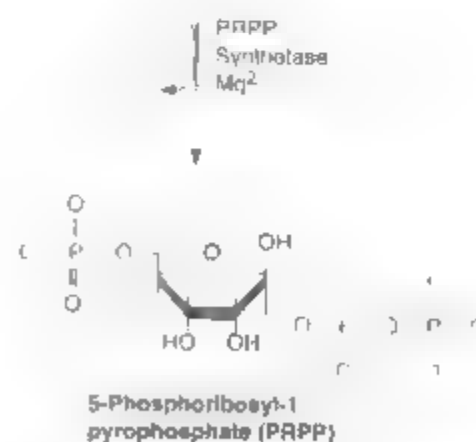
UDP NADH-گلوکز و UDP-گلوکورونیک اسید نیز می باشد. در سلول هایی که عملکرد طبیعی دارند، نوکلئوزید ۵' -تری فسفات ها غالب هستند، در حالی که در سلول های هیپوکسیک غنط نوکلئوزید ۵' -پروفسفات ها و نوکلئوزید ۵' -دی فسفات ها افزایش قابل توجهی پیدا می کند. نوکلئوبارهای آزاد، نوکلئوزیدها، نوکلئوزید ۲' - و ۳' -تری فسفات ها، و درهای تغییر یافته موجود در سیتورول نشانه ای از محصولات تجزیه نوکلئیدها یا اسیدهای نوکلئیک داخلی و خارجی هستند.

غنط ریبونوکلئوتیدهای موجود در سلول ها به مراتب بیش از غنط ۲' - داکسی - ریبونوکلئوتیدها می باشد. برای مثال، غنط ATP در سلول های توموری افزایش^۱ برای ۳۶۰۰ pmol در هر ۱۰^۶ سلول، در مقایسه با غنط dATP برابر ۴ pmol در ۱۰^۶ سلول، می باشد. هر چند، در هنگام همانندسازی DNA، غنط dATP و سایر داکسی ریبونوکلئوزید ۵' -تری فسفات ها به میزان قابل توجهی افزایش یافته تا بهار به سوسترها برای همانندسازی DNA را برطرف کند. در سلول های طبیعی، غنط کل نوکلئوتیدها اساساً ثابت می باشد. لد غنط کل AMP به همراه ADP و ATP ثابت باقی می ماند، ولی امکان ایجاد تغییرت قابل توجهی در غنط هر کدام از اینها وجود دارد، به طوری که درحسب وضعیت انرژی سلول، نسبت ATP به (ATP+ADP+AMP) تغییر می کند. همین وضعیت در خصوص NAD و NADH صدق می یابد. غنط NAD و NADH در سلول های طبیعی -۲۰ -۳۰ درصد محدوده غنطی نسبتاً باریک ثابت می باشد. در نتیجه وقتی با شروع به افزایش میزان NADH، غنط NAD⁺ به همان میزان در داخل سلول کاهش می یابد. اساس این غنط ثابت نوکلئوتیدها این است که تحت شرایط طبیعی، مسیرهای سنتز از دست و بازیافت برای نوکلئوتیدها، نوکلئوزیدها و نوکلئوبارها تحت کنترل بسیار سختی قرار دارند.

۳ - ۲۰ - ۵' -فسفوریبوزیل ۱ -پروفسفات و گلوتامین در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدها

۵' -فسفوریبوزیل ۱ -پروفسفات

ریبوز ۵-فسفاتی که در مسیر پنتوز فسفات و یا از فسفوریب نوکلئوتیدها حاصل می شود، ۵' -فسفوریبوزیل ۱ -پروفسفات (PRPP) مورد نیاز مسیرهای از ابتدا بازیافتی نوکلئوتیدها را تأمین می کند. واکنشی که توسط PRPP سنتاز کاتالیز می شود، در شکل ۱-۲۰ نشان داده شده است. در شرایط طبیعی، این واکنش تحت کنترل شدید قرار دارد. خصوصیات PRPP سنتاز در جدول ۲-۲۰ فهرست شده اند. یک حالت مادر ولی شدید بالینی وجود دارد که در یک خانواده هندی مستند شده است و در آن فعالیت ۵-فسفوریبوزیل پرو-فسفات سنتاز (PRSI) از دست رفته می باشد (ارتباط بالینی ۱-۲۰). از طرف دیگر، مقادیر زیاد PRPP در نفوس همکاری دارد (ارتباط بالینی ۲-۲۰). مقادیر PRPP به تنهایی



۲ - سنتز PRPP

۱ Ehrlich tumor cells



جهش‌های حذف-عملکرد در

فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز ۱

(PRPS1): سندروم Arts

سندروم Arts یک بیماری ژنتیکی بسیار نادر است که در نتیجه جهش در فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز (PRPS1) به وجود می‌آید که نتیجه آن از دست رفتن فعالیت PRPS1 می‌باشد. این سندروم وابسته به X است و کودکان مبتلا از عقب ماندگی ذهنی، نمو حرکتی با تأخیر و آتروفی پیاپی رنج می‌برند. در بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، حداقل دو جهش بد معنی مورد شناسایی قرار گرفته است. مشکلات مالیی حاداً سطح کمبود فسفوریبوزیل پورینی است. هیپوگانتین در ادرار قابل جستجو بوده و کاهش اسید اوریک سرمی وجود دارد. سندروم Arts کاملاً در مقابل حالتی قرار می‌گیرد که در آن فعالیت PRPS1 و سبب به و فریش تولید نوکلئوتیدهای پورینی به هم در حالت بالینی نفوس وجود دارد.

جدول ۲-۲۰ • خصوصیات ۵- فسفوریبوزیل ۱- پیروفسفات سنتتاز

۱. تهیه ریزور از گلوکز ۶- فسفات از طریق مسیر پنتوز فسفات.
۲. نیاز مطلق برای فسفات معدنی: محلی ۷ در مقابل [P_i] سیکموندی است.
۳. مهار توسط 2,3 DPG و سایر نوکلئوتیدها.
۴. ADP یک مهارکننده رقابتی ATP است.
۵. ۲، ۳- بی فسفوگسیرت یک مهارکننده رقابتی ریزور ۵- فسفات است.

جدول ۳-۲۰ • واکنش‌ها و مسیرهای بیمارند ۵- فسفوریبوزیل ۱- پیروفسفات

۱. ستر از ابتدای نوکلئوتیدهای پورینی	$PRPP + \text{glutamine} \rightarrow 5\text{-phosphoribosylamine} + \text{glutamate} + P_i$
۲. بازیافت بازهای پورینی	$PRPP + \text{hypoxanthine (guanine)} \rightarrow \text{IMP (GMP)} + P_i$ $PRPP + \text{adenine} \rightarrow \text{AMP} + P_i$
۳. ستر از ابتدای پیریمیدینی	$PRPP + \text{orotate} \rightarrow \text{OMP} + P_i$
۴. بازیافت بازهای پیریمیدینی	$PRPP + \text{uracil} \rightarrow \text{UMP} + P_i$
۵. ستر NAD	$PRPP + \text{nicotinate} \rightarrow \text{nicotinate mononucleotide} + P_i$ $PRPP + \text{nicotinamide} \rightarrow \text{nicotinamide mononucleotide} + P_i$ $PRPP + \text{quinolate} \rightarrow \text{nicotinate mononucleotide} + P_i$

۱. ستر از ابتدای نوکلئوتیدها، بدکه همچنین برای بازیافت نوکلئوتیدها و ستر NAD
۲. ستر می‌باشد. جدول ۳-۲۰ واکنش‌ها و مسیرهای بیمارند PRPP را فهرست کرده است.

گلوتامین

سید آمینو گلوتامین با وجود اینکه به عنوان یک اسید آمینه ضروری در نظر گرفته نمی‌شود، سوسترای مهمی برای پنج واکنش اختصاصی در ستر از ابتدای نوکلئوتیدها می‌باشد. این واکنش‌ها در جدول ۴-۲۰ خلاصه شده‌اند. در صورتی که غلظت گلوتامین کمتر از میزان مورد نیاز برای اشباع می‌بود، منبع محدود گلوتامین موجود در سرم یا سلول‌ها می‌توانست به میزان زیادی بر روی سرعت ستر نوکلئوتیدها تأثیر بگذارد. این به نوبه خود می‌توانست ترتیب شدیدی بر توانایی یک سلول در ستر RNA یا DNA در زمان همانندسازی سلول داشته باشد.

ستر از ابتدای کلی نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی به ترتیب در سطح PRPP

جدول ۴-۲۰ • واکنش‌های بیمارند گلوتامین برای ستر نوکلئوتیدها

۱. ستر نوکلئوتیدهای پورینی
(a) گلوتامین PRPP آمید، بر ستر
(b) ۵- فسفوریبوزیل فورمیل گلیسیل آمید ستر
(c) GMP ستر
۲. ستر نوکلئوتیدهای پیریمیدینی
(a) کرآمیل فسفات سنتتاز II
(b) CTP ستر



نقرس

نقرس با افزایش غلظت اسید اوریک خون و ادوار به دلیل انواع مختلفی از ناهنجاری‌های متابولیکی حاصل می‌شود که شامل تولید بیش از حد نوکلئوتیدهای پورینی یا کاهش دفع اسید اوریک می‌باشد. به نظر می‌رسد که نقرس یک مشکل رو به رشد برای سلامتی است که با شیوه زندگی و افزایش سن در ارتباط است. بسیاری از علائم بالینی همراه با افزایش غلظت اسید اوریک به دلیل خلالت بسیار ضعیف اسید اوریک در محیط آبی رخ می‌دهد. کریستال‌های اورات سدیم در مفاصل اندام‌ها و در بافت بیابانی کبد رسوب می‌کنند. این حوادث سبب آزار عوارض می‌شوند. هیپراوریسمی حاصل از افزایش تولید اسید اوریک از طریق مسیر از ابتدا می‌توان از هیپراوریسمی حاصل از بیماری کلیوی یا افزایش مرگ سلولی (برای مثال، افزایش تحریر اسیدهای نوکلئیک حاصل از اشعه درمانی یا شیمی درمانی سرطان) تمایز داد. با افزودن ^{15}N -گلیسین به بیماری که مقادیر زیاد اسید اوریک را تولید می‌کند، اسید اوریکی که از طریق ادرار دفع می‌شود، عنی از ^{15}N در محل بیتروزن 7 اسید اوریک می‌باشد. برعکس، بیماری که مقادیر زیاد اسید اوریک را تولید نمی‌کند، ^{15}N را در اسید اوریک دفعی معصوم می‌کند.

مطالعه انجام شده بر روی بیماران مبتلا به نقرس نشان می‌دهد که افزایش تولید اسید اوریک می‌تواند به دلیل نقص‌های متابولیکی متعدد و همگن باشد. برخی موارد نقص‌های بیوشیمیایی منتهی به واضحی مشخص نشده‌اند. برخی موارد نقص‌های بیوشیمیایی منتهی به افزایش ستر نوکلئوتیدهای پورینی عبارتند از: (۱) افزایش فعالیت PRPP سنتاز (OMIM ۳۰۰۶۶۱) که منجر به افزایش غلظت PRPP داخل-سلولی می‌شود که خود به عنوان افکتور مثبت گلوتامین PRPP آمیدو-ترانسفراز منجر به افزایش جریان در مسیر از ابتدا می‌گردد؛ زیرا فعالیت این مرحله کنترل‌کننده-سرعت به میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۲) در کاهش نسبی فعالیت HGPRTase (OMIM ۳۰۸۰۰۰) به دو دلیل مسیر سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی افزایش می‌یابد. یکی کاهش بازیافت هیپوگزانتین و گوانین، و دیگری عدم مصرف PRPP توسط HGPRTase. HGPRTase ای که توسط HGPRTase مصرف نمی‌شود، می‌تواند فعالیت گلوتامین-PRPP آمیدوترانسفراز را افزایش دهد. با کاهش بازیافت هیپوگزانتین و گوانین، IMP و GMP از طریق این مسیر تولید می‌شوند، لذا تنظیم مرحله PRPP آمیدوترانسفراز توسط IMP و GMP

به عنوان افکتورهای منعی محتمل می‌گردد. (۳) کمبود گلوکز ۶-فسفاتاز (بیماری فون زیگره، بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن نوع I ۲۳۲۲۰۰ [OMIM]) اغلب همراه با هیپراوریسمی و نقرس نیز می‌باشد. زیرا با از دست رفتن فعالیت گلوکز ۶-فسفاتاز، گلوکز ۶-فسفات سستری و مسیر پنتوز فسفات می‌شود. نتیجه، ریبوز ۵-فسفات سستری بوده-شده که خود با افزایش مقادیر داخل سلولی PRPP سبب افزایش تحریر فعالیت PRPP آمیدوترانسفراز می‌شود. به نظر می‌رسد افزایش مقادیر PRPP در هر صورت برای تضعیف تنظیم ستر نوکلئوتید پورینی توسط IMP و AMP در مرحله PRPP آمیدوترانسفراز کافی می‌باشد.

این مثال‌ها نشان می‌دهند که عوامل افزایش دهنده مرحله محدودکننده-سرعت سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی منجر به افزایش تولید اسید اوریک می‌شود. تحت شرایط طبیعی، افزایش ستر نوکلئوتیدهای پورینی تنها برای رفع نیازهای سلولی به نوکلئوتیدهای پورینی برای سنتز RNA و DNA می‌باشد.

رابطه‌های محتملی برای درمان نقرس وجود دارند. اینها شامل استفاده از کشش سیترات (عامل ضد میتوز)، داروهای اوریگوروریک (برای افزایش دفع گلوکز اسید اوریک)، داروهای اوریگوروریک می‌باشد. به سبب آن، یعنی آلوگزانتین، مهارکننده‌های مؤثر گرانتین اکسیدوردوکار هستند و سبب کاهش میزان اسید اوریک می‌شوند. در افراد مبتلا به اسید اوریک که فقط دچار کمبود نسبی فعالیت HGPRTase هستند، درمان آلپورینولی سبب مهار گرانتین اکسیدوردوکار می‌شود که نتیجه آن افزایش غلظت هیپوگزانتین و گرانتین می‌باشد که می‌توانند از طریق HGPRTase در جهت تولید IMP و XMP بازیافت شوند. با این واکنش‌ها PRPP مصرف شده و تولید نوکلئوتیدهای پورینی می‌شود که PRPP آمیدو-ترانسفراز را مهار می‌کنند اثر کلی درمان آلپورینولی، کاهش هم تولید اسید اوریک و هم ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی در افراد مبتلا به کمبود نسبی HGPRTase می‌باشد. هرچند، جمعیتی از بیماران وجود دارند که به درمان آلپورینولی متداول پاسخ نمی‌دهند و به عنوان مقاوم به درمان در نظر گرفته می‌شوند. مطالعات جهت درمان این بیماران با استفاده از پی‌اتیل گلیکون-اوریکار (PEG-اوریکار) نورکیت در حال پیشرفت است که به طریق آنزیمی اسید اوریک را به آلانئوین تبدیل می‌کند که یک نورکیت به مراتب محلول‌تر از اسید اوریک است و به راحتی دفع می‌شود.

آمیدوترانسفراز و گریامیل فسفات سنتاز (CPS II) شدیداً تنظیم می‌شود. تنظیم CTP

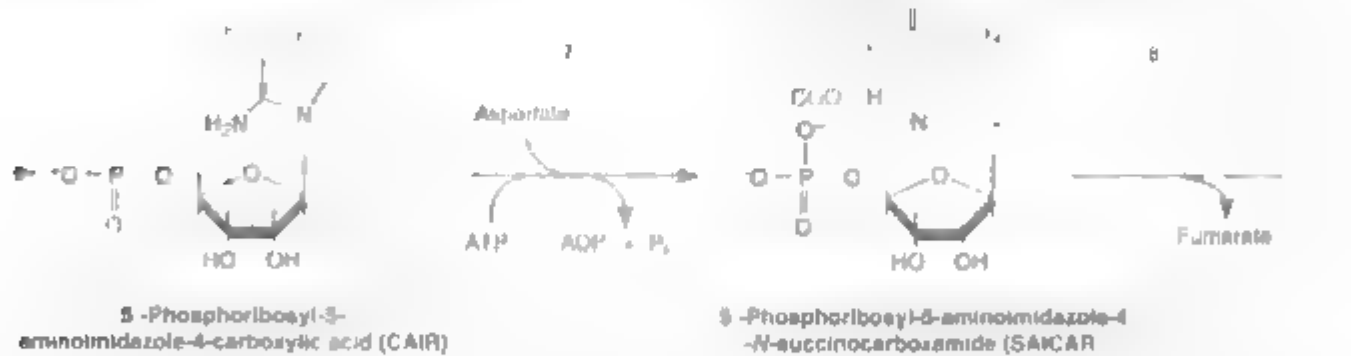
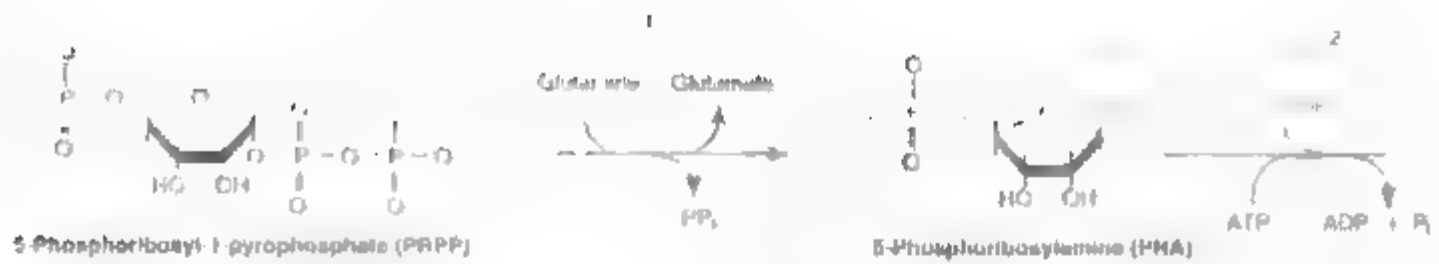
سنتاز برای حفظ نسبت مناسب UTP به CTP سلولی در سلول‌ها بسیار مهم است

۲-۲۰ • سنتز نوکلئوتیدهای پورینی

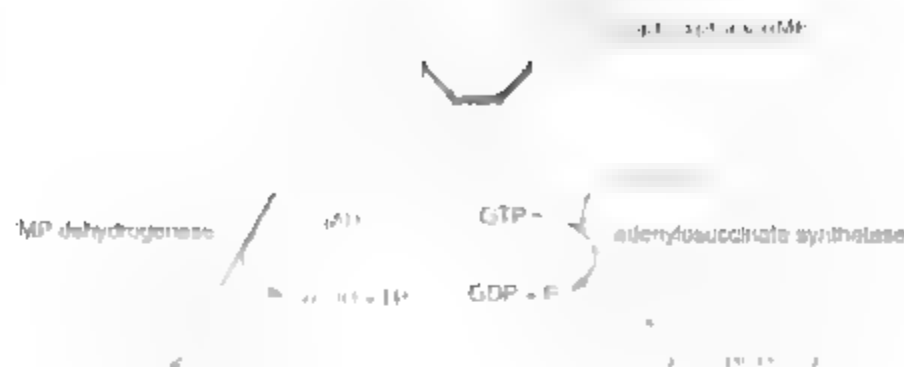
مسیرهای سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی در سلول‌های پستانداران از سیدهای امیه به عنوان دهنده‌های کربن و نیتروژن استفاده می‌کند. با وجود اینکه تمامی بریم‌های مسیر نوکلئوتید پورینی در داخل سیتوزول قرار دارند، آبریم‌های سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در داخل سیتوزول و میتوکندری قرار دارند. هر دوی این انواع نوکلئوتیدها ریبوز ۵-فسفات را از PRPP دریافت می‌کند و هر دو مسیر تحت تنظیم ظریف قرار دارند. انرژی حاصل از هیدرولیز ATP برای انجام چندین واکنش استفاده می‌شود. در کل، براساس میزان مصرفی به راء هر مول نوکلئوتید سنتز شده، مسیرهای از ابتدا اگران هستند تمامی آبریم‌های درگیر در سنتز نوکلئوتیدهای پورینی در داخل سیتوزول قرار دارند. ولی تمامی سلول‌ها (برای مثال، گسل‌های قرمز) قابلیت سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی را دارند. در مسیر از ابتدا مجموعه‌ای از واکنش‌ها به سنتز IMP منتهی می‌شوند که به عنوان پیش‌ساز مشترک سنتز هر دو نوکلئوتید آدنوزین ۵-فسفات (AMP) و گوانوزین ۵-فسفات (GMP) عمل می‌کند. این مسیر شدیداً توسط AMP و GMP و IMP تنظیم می‌شود؛ یا وجود اینکه IMP محصول انتهایی است، به‌طور طبیعی به میزان زیادی در شرایط هواری به‌ت یفت می‌شود.

مولد IMP

نید IMP در شکل ۲-۲۰ نشان داده شده است. لازم است چند نکته در این مسیر مورد توجه قرار گیرد. ۱- فسفوریوزیل-۱-پیروفسفات (PRPP) از ریبوز ۵-فسفات سنتز می‌شود. ۲- مسیر سور فسفات توسط می‌شود برای سنتز هر مول IMP معادل ۶ مول ATP مصرف می‌شود؛ تولید ۵-فسفوریوزیل آمین (ولیس مرحله)، مرحله متعهدکننده قسمتی است در هنگام تولید ۵-فسفوریوزیل آمین، تولید N^۵ می‌شود. می‌شود که N^۵ گسکوردی نوکلئوتید می‌شود. هیچ مرحله‌ای تنظیمی بین تولید ۵-فسفوریوزیل آمین و IMP وجود ندارد. و تراهیدروفولات به‌عنوان یک حامل یک کربنه عمل می‌کند. ۳- عمل تراهیدروفولات، شکل ۲-۲۰ در این مسیر عمل می‌کند. نکته مهم این است که ۱- فسفوریوزیل آمین ۹ مرحله و ۳ مرحله دیگر برای تولید هر یک از AMP و GMP می‌شود. فسفوریوزیل آمینیدارول کربوکسیلاز یک کربوکسیلاز غیر-وابسته به بیوتین است که واکنش استفاده از CO₂ برای تولید کربس ۶-حلقه را کاتالیز می‌کند. فعالیت‌های آنزیمی کاتالیزکننده مراحل متعدد مسیر، در دوس‌های محرای پروتئین‌های چندکاره قرار دارند. (۱) فعالیت‌های ۵-فسفوریوزیل گلیسینامید ستاز (مرحله ۲)، ۵-فسفوریوزیل گلیسینامید ترانس فرمیلاز (مرحله ۳)، و ۵-فسفوریوزیل آمینیدارول



ساخت ۲ + ۲ سنتز در ابتدای ریبونوکلوئیدهای پورینی. آدریم های گانایرکننده (۸) آدینوسینکسیات بیار (۹) AICAR ترانس فرمیلار و واکس ها عبارتند از (۱) گوبامین PRPP امدویراسفرار. (۲) GAR بیار (۳) (۱) IMP سیکلوهدرولار GAR ترانس فرمیلار (۴) FGAM بیار (۵) AIR بیار (۶) AIR کربوکسیدار

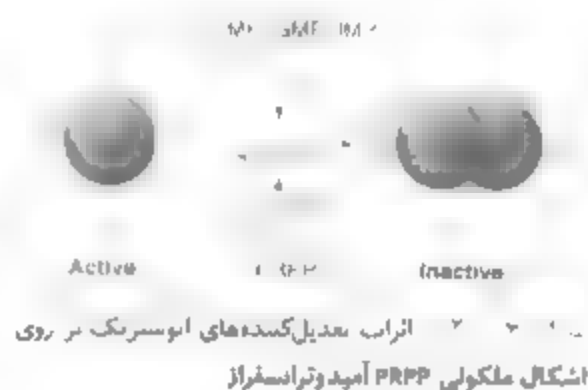


شکل ۵-۲-۱ تبدیل IMP به AMP



شکل ۵-۲-۲ تولید AMP و GMP از نقطه شاخه IMP

پیروفسفات (PRPP) مرحله متعهدکننده برای تولید IMP می‌باشد. آنزیم کاتالیزکننده این واکنش، یعنی PRPP- آمیدوترانسفراز، محدودکننده-سرعت است و به طریق آلوستریک توسط محصولات انتهایی مسیر مهار می‌شود. IMP، GMP و AMP به‌عنوان افکتورهای منفی PRPP آمیدوترانسفراز عمل می‌کنند، در حالی که PRPP یک افکتور مثبت می‌باشد. کینواز PRPP آمیدوترانسفراز یک مومر ۳۵ kDa است که در حضور IMP، AMP، GMP و PRPP به سمت تولید شکل مومری فعال آنزیم است (شکل ۶-۲۰).





سندروم لیش-نیهان

سندروم لیش-نیهان (OMIM ۳۰۰۳۲۲) با هیپرووریسمی، افزایش ستر اسید اوریک، و مشکلات عصبی مشخص می‌شود که ممکن است شامل حالت اسهاسم، عفب‌ماندگی ذهنی و خودآزاری باشند. این ناهنجاری همراه با یک کمبود بسیار شدید یا کامل HGPRTase (هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفرار) می‌باشد. HGPRTase بر روی کروموزوم X قرار دارد، لذا کمبود آن واقعاً محدود به افراد مذکر است. موارد استثناء گزارش شده‌اند در یک مطالعه کامل بر روی بیمارانی که در دسترس قرار داشتند مشاهده شد که اگر فعالیت HGPRTase کمتر از ۲٪ فراد طبیعی باشد، عفب‌ماندگی وجود دارد، ولی وقتی فعالیت کمتر از ۰.۲٪ طبیعی است، آنگاه بدیده خودآزاری وجود خواهد داشت. این نقص همچنین منجر به افزایش دفع هیپوگزانتین و گوانتین می‌شود.

بیش از ۲۰۰ جهش در ژن HGPRTase افراد مبتلا به سندروم لیش-نیهان وجود دارد. این جهش‌ها منجر به از دست رفتن پروتئین HGPRTase از دست رفتن فعالیت HGPRTase جهشیافته‌های 10^{-4} و 10^{-5} HGPRTase و 10^{-6} تا 10^{-8} می‌شوند. HGPRTase کاتالیز می‌کند که طی آنها هیپوگزانتین، گوانتین و گوانین با استفاده از PRPP به‌عنوان دهنده ریبوز ۵-فسفات به IMP، XMP و GMP تبدیل می‌شوند. هیپراوریسمی و افزایش تولید اسید اوریک که در مبتلایان به سندروم لیش-نیهان رخ می‌دهد، به‌راحتی با کمبود حاصل در فعالیت HGPRTase قابل توجیه است. در نتیجه، هیپوگزانتین و گوانین باریافت شده که منجر به افزایش محارن داخل سلولی PRPP و کاهش مقادیر IMP یا GMP داخل سلولی می‌شود. هر دوی این عوامل سبب افزایش ستر از اندک نوکلئوتیدهای پورینی، بدون توجه به تنظیم مناسب مسیر در مرحله محدودکننده - سرعت PRPP آمیدوترانسفراز، می‌شوند. مشخص نیست که چرا نقص شدید در این مسیر باریافتی منجر به مشکلات عصبی می‌شود. فعالیت ادبین فسفو-ریبوزیل ترانسفراز (APRTase) این بیمار از طبیعی و با قدری بالا می‌باشد. در حضور APRTase در صورت عمل نکردن مسیر از ابتدای سلول، باریافت سلولی به نوکلئوتیدهای پورینی می‌تواند از طریق تبدیل AMP به IMP و به‌دلیل آن تبدیل IMP به GMP برطرف گردد. توزیع بافتی طبیعی فعالیت HGPRTase احتمالاً می‌تواند علائم عصبی و توجیه کند، فعالیت اتری می‌میر (لوب فرونتال، گانگلیای بارال و مخچه) ۱۰ تا ۲۰ برابر فعالیت موجود در کبد، طحال یا کلیه و ۴ تا ۸ برابر فعالیت موجود در گسول‌های قرمر

است. افرادی که مبتلا به نفرس اولیه همراه با افزایش تولید اسید اوریک و هیپراوریسمی هستند، دچار مشکلات عصبی نمی‌شوند، لذا معتقدند احتمالاً محصولات حاصل از تحریر پورین‌ها (هیپوگزانتین، گوانین، گوانتین و اسید اوریک) نمی‌بایست برای سیستم عصبی مرکزی (CNS) مسمی باشند. هرچند، احتمال دارد این متابولیت‌ها برای CNS در حال نمو مسمی باشند و یا نبود آنزیم منجر به عدم تعادل در خلط‌های نوکلئوتیدهای ادبین و گوسی در زمان‌های بحرانی نمو شود. در صورتی که فعالیت IMP دهیدروژناز مغز فوق‌العاده پایین باشد، کمبود HGPRTase می‌تواند منجر به کاهش مقادیر داخل سلولی GTP به‌واسطه کاهش باریافت گوانین شود. از آنجایی که GTP پیش‌ساز برای ترانسدیروبیترین است که خود فاکتور مورد نیاز برای پیوستن نوروترانسسمیترها و کسب یک سنت

و برای فعالیت‌های دیگری نظیر تبدیل پیام از طریق پروتئین‌های 10^{-4} تا 10^{-5} لازم می‌باشد، خلط‌های پایین GTP می‌تواند در هنگام نمو دندون عوارض منجر به عوارض عصبی مشاهده‌شده باشد.

در عملکرد دویامین را دارند. این موضوع می‌تواند با نقش ترانسدیروبیترین در هیدروکسیلاسیون تیروزین در جهت سنتز دویامین ارتباط داشته باشد. هرچند، در حال حاضر هیچ توجیه واضحی برای ارتباط بین از دست رفتن فعالیت HGPRTase و علائم غیرمعمول عصبی وجود ندارد. به دلیل نبود درمان اساسی برای لیش-نیهان، درمان‌های مختلفی برای کاهش خودآزاری در این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این درمان‌ها شامل استفاده از لودودوپا، S-آدوریل متیوسین و حتی تزریق سم بوتولسم بوده‌اند. هیچ معالجه‌ای وجود ندارد. درمان با الوپورینول تنها سبب کاهش میزان اسید اوریک تولیدی می‌شود؛ پس درمان سبب برطرف شدن برخی مشکلات حاصل از رسوب اورات سدیم می‌شود. از آنجایی که مبتلایان به لیش-نیهان کاهش قابل توجه فعالیت HGPRTase را دارند، هیپوگزانتین و گوانین باریافت شده، PRPP مصرف نمی‌گردد، و در نتیجه ستر از اندک نوکلئوتیدهای پورینی تنظیم نمی‌شود. این برخلاف بیمارانی مبتلا به نفرس است که در پاسخ به درمان با الوپورینول، مقادیر پایین اسید اوریک و کاهش ستر از اندک‌ها دارند. هیچ درمان موثری برای مشکلات عصبی وجود ندارد. این بیمارانی معمولاً در اثر نارسایی کلیوی فوت می‌کند.



شکل ۲۰-۱۰ تبدیل متقابل نوکلئوتیدهای پورینی

این واکنش مورد نیاز نیست، ولی فعالیت آنزیم را از طریق کاهش K_m مربوط به GMP افزایش می‌دهد.

AMP دامیناز (AMP-5'-آمیوهیدرولاز) دامیناسیون AMP به IMP را کاتالیز می‌کند؛ این آنزیم توسط K^+ و ATP فعال و توسط GDP، Pi و GTP مهار می‌شود. در غیاب K^+ ، محلی سرعت در برابر غنطت AMP سیگموتیدی است. وجود K^+ برای حداکثر فعالیت مورد نیاز نیست، ولی به عنوان افکتور آلوستریک مثبت سبب کاهش K_m ظاهری برای AMP می‌شود.

اثر حاصل این واکنش‌ها این است که سلول‌ها می‌توانند نوکلئوتیدهای آدینی و گوانینی را یکدیگر تبدیل کند تا با وجود حفظ کنترل کلی این واکنش‌ها، راهی مسری برطرف کنند.

۲۰-۵ • پیش‌ساز تتراهیدروبیوپترین است

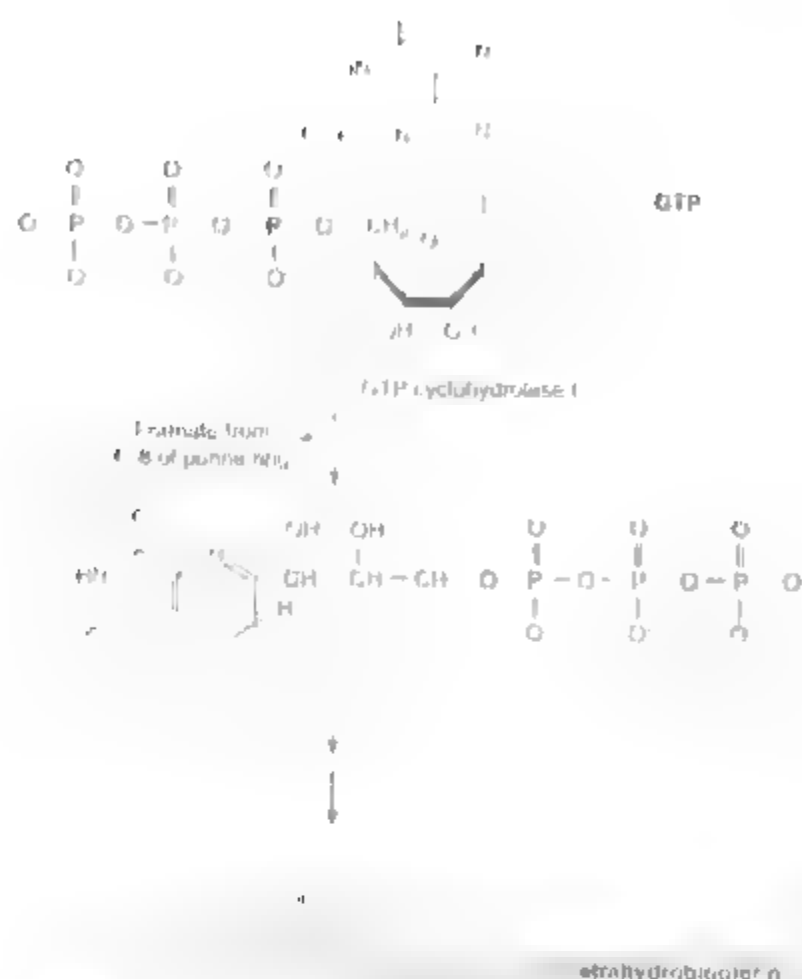
11-5 مسیر مسقیم سر تتراهیدروبیوپترین است (شکل ۲۰-۱۱). واکنش‌های سبب GTP به تترهیدروفولات توسط GTP سیکلوهیدرولاز، ۶-پیروویل تترهیدروبیوپترین ستاره و بیشترین ردوکتاز کاتالیز می‌شوند. GTP سیکلوهیدرولاز مرحله محدودکننده سرعت را کاتالیز می‌کند. بسیاری از انواع سلول‌ها تتراهیدروبیوپترین را ستر می‌کنند که کوفاکتوری برای واکنش‌های هیدروکسیلاسیون اسیدهای آمینه فیل‌لآنین، سروزین و تربیتوفان می‌باشد (ص ۱۰۳۰). به علاوه، تترهیدروبیوپترین در تولید اکسید پتیریک توسط کسید پتیریک ستارها مورد نیاز است. مهارکننده‌های IMP دهیدروژناز سبب کاهش تولید مقادیر سلولی تترهیدروبیوپترین می‌شوند که اهمیت GTP به عنوان پیش‌ساز تترهیدروبیوپترین و IMP دهیدروژناز به عنوان آنزیم محدودکننده سرعت تولید GTP را نشان می‌دهد.

۲۰-۶ • اسید اوریک محصول انتهایی تجزیه پورین‌ها در انسان است

در نوکلئوتیدها، نوکلئوتیدها و نوکلئوتیدهای پورینی از یک مسیر مشترک پیروی می‌کند.

1-6 Pyruvate-dependent biotin synthesis

2-Septaplatin reduction

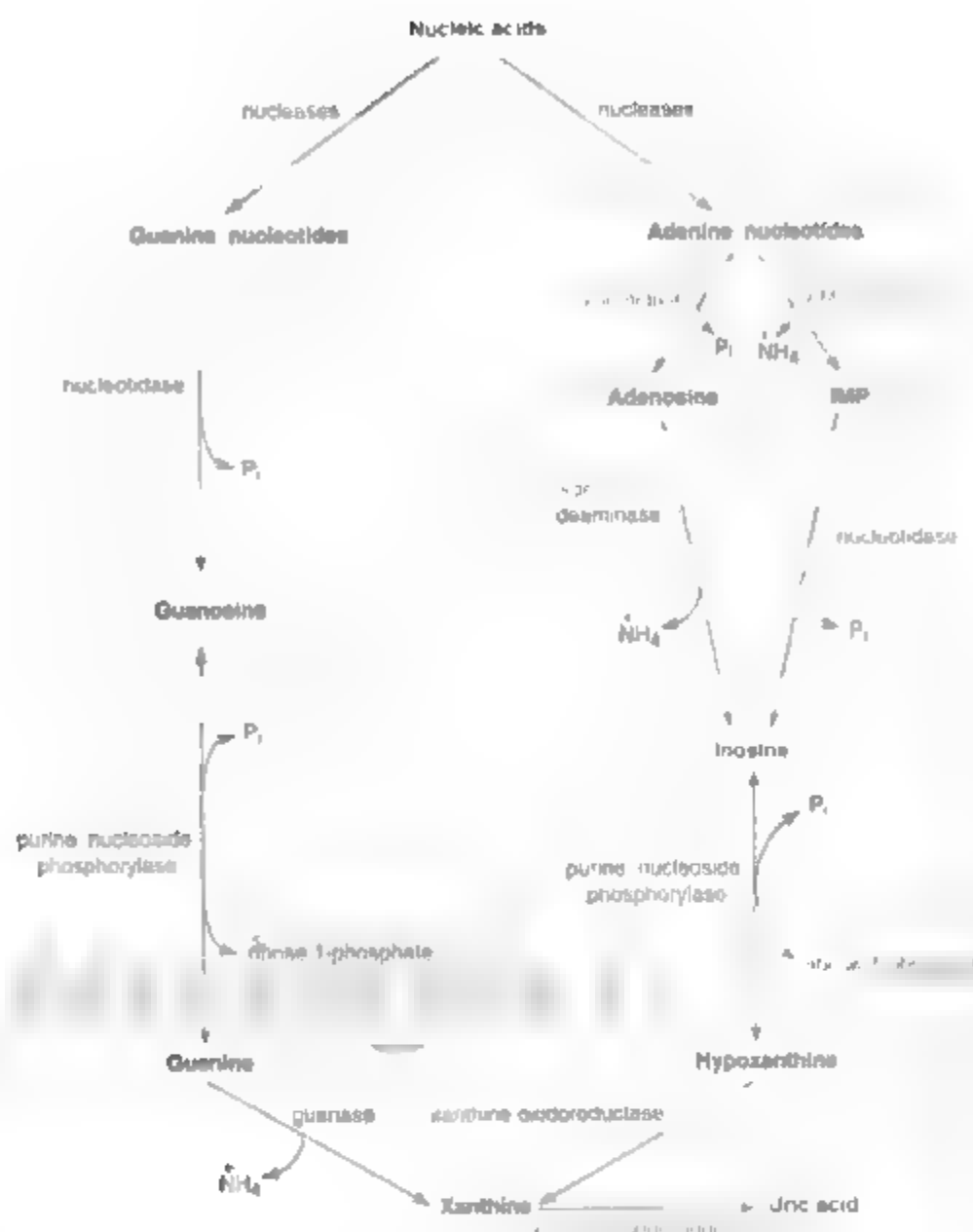


مسیر ترانسدریوینوساز از GTP

که منجر به تولید اسید اوریک می شود (شکل ۱۲-۲۰)، آنزیم های دیگری در تحریک اسیدهای نوکلئیک، نوکلئیدها و نوکلئوتیدها در نظر ویژگی های یکدیگر متفاوت هستند. نوکلئوتیدها برای RNA یا DNA و همچنین برای بازها و موقعیت جایگاه شکست در سمت ۳' یا ۵' پیوندهای فسفودی استری اختصاصی هستند. نوکلئوتیدها از انواع نسبتا با ویژگی بالا، نظیر AMP-۵' نوکلئوتید، با نوع دارای ویژگی وسیع، نظیر فسفاتهای اسیدی و قلیایی که هر نوع ۳' یا ۵' نوکلئوتیدی را تحریک می کنند متفاوت می باشند (ارتباط بالایی ۴-۲۰). AMP دامیاز برای AMP اختصاصی است. ادورین دامیاز کمتر اختصاصی می باشد زیرا در آنزیم سبب دامیاسیون ادورین، ۲' - داکسی ادورین و سیرین از نوکلئوتیدهای ۴- آمینو بورین دیگر می شود.

بورین نوکلئوتید فسفولاز، واکنش های قابل برگشت را کاتالیز می کند.





تخریب نوکلئوتیدهای پورینی

۲- داکسی پورین و ۳- داکسی گوبورین بر سوبستراهای طبیعی پورین نوکلئوتورید فسفریلاز هستند این موضوع مهم است زیرا برداشت داکسی گوبورین مانع تجمع کنترل شده dGTP می شود که در عضت های بالا برای سلول ها سخی است. با وجود اینکه نسبت های تعادل برای واکنش هایی که توسط پورین نوکلئوزید فسفریلاز کاتالیز می شوند در جهت سنتز نوکلئوتورید مساعد است، عضت های سلولی بار پورینی آزاد و ریزو-۱- فسفات برای حمایت از سنتز نوکلئوتورید در شرایط طبیعی بسیار پایین می باشد. لذا، عملکرد عسی این آنزیم تحت شرایط سلولی، مسیر تخریبی و نه سنتتیک می باشد کمبود ادپورین دمبر همراه با نقص یمی مرکب شدید می باشد، در حالی که کمبود نوکلئوتورید فسفریلاز منجر به نقص ایمنی سلول T- می شود که در آن ایمنی سلول B- طبیعی است (ارتباط

۲۰-۱۲ نشان داده شده است. نوکلئوتیدهای آدنینی به هیپوگزنتین تخریب می شوند، در حالی که نوکلئوتیدهای گوانینی به گوانتین منابویر می گردید. هیپوگزنتین



بیماری‌های نقص ایمنی همراه با نقص در تجزیه نوکلئوزیدهای پورینی

بیماری‌های مجرای کمبود ایمنی همراه با نقص در آدنوزین دامیناز (ADA) و پورین نوکلئوزید فسفریلاز (PNP) وجود دارند. در هر دو مورد، مسیرهای تجزیه منتهی به تولید محصول انتهایی اسید اوریک نقش دارند. سوسترهای طبیعی آدنوزین دامیناز شامل آدنوزین و داکسی آدنوزین می‌باشند، در حالی که سوسترهای طبیعی پورین نوکلئوزید فسفریلاز شامل ایبوزین، گوانوزین، داکسی اینوزین و داکسی گوانوزین می‌باشند. نقص ADA همراه با کمبود ایمنی مرکب شدید (SCID) می‌باشد که سبب اختلال در عملکرد سلول T و سلول B می‌شود. کمبود PNP همراه با کمبود ایمنی است که عملکرد سلول T را درگیر نموده و بر روی عملکرد سلول B اثری ندارد و یا این اثر کم می‌باشد. در هیچ کدام از این موارد، مکانیسم (های) اختصاصی شناخته‌شده‌ای وجود ندارد که به واسطه کمبود این آنزیم‌ها، اختلال ایمنی حاصل شود. کمبود ADA از جهش‌هایی در آگرون‌های مختلفی حاصل می‌شود که نتیجه آنها اثرات بلعینی یا بی‌معنی می‌باشد. در بیماران مبتلا به ADA، غلظت داخل سلولی dATP و S-آدنوزیل هموسیتین افزایش زیادی دارد. برای توجیه عوارض بیوشیمیایی کمبود ADA، چندین فرضیه مطرح شده است. (۱) غلظت بالای ATP، سبب مهار فعالیت آنزیم‌ها می‌شود و در نتیجه مهار سنتز DNA می‌شود. (۲) داکسی پورین سبب عوارض سرری می‌شود. (۳) پورین هموسیتین هیدرولیز می‌شود که سبب کاهش S-آدنوزیل متیوین مورد نیاز برای متیلاسیون بازهای موجود RNA و DNA می‌باشد. (۴) افزایش غلظت آدنوزین منجر به افزایش میزان cAMP می‌شود. احتمال دارد که هر کدام از این مکانیسم‌ها در اثر کسی بر اختلال عملکرد ایمنی نقش داشته باشند. هرچند، توجیه مناسبی برای ویژگی اثرات تنها بر روی سلول‌های T و سلول‌های B وجود ندارد. درمان‌های کمبود ADA عبارتند از: (۱) انتقال خون، (۲) پیوند مغز استخوان، (۳) درمان جایگزینی آنزیم یا استفاده از کورنژیک ADA-پلی-آتیلن گلیکول (ADA-PEG)، و اقدام جدی‌تر (۴) ژن درمانی. هر کدام از این درمان‌ها معایبی دارند. انتقال خون مشکلات مربوط به سرایتی آهسته و ایمنی منع خون را ایجاد می‌کند. پیوند مغز استخوان، در حالی که سبب محالجه می‌شود، ولی نیاز به دهنده مناسب دارد. تاکنون درمان با جایگزینی آنزیمی با استفاده از آدنوزین دامینازی که اتصال کووالان به پلی اتیلن گلیکول دارد (ADA-PEG)، امیدترین بوده است. ولی این درمان نیاز به پایش میزان ADA و تزریقات مکرر ADA-PEG دارد و هزینه تهیه ADA-PEG آن بالا می‌باشد. مطالعات با استفاده از گسل‌های قرقر افراد مبتلا به SCID که تحت درمان با ADA-PEG قرار گرفته‌اند، افزایش میزان سرمی ADA، یک افزایش مرتبط در فعالیت آدنوزیل هموسیتین هیدرولاز و کاهش میزان dATP اساساً به صفر را نشان دادند. به‌طور همزمان، ظهور مجدد لوسیت‌های T و B در گردش خون وجود داشت. ژن درمانی امیدهایی را برای آینده فراهم می‌سازد. مواردی از کارازمایی‌های ژن درمانی وجود دارند که در آنها ژن ADA به شکل موفقیت‌آمیزی در داخل سلول‌های بنیادی کودکان مبتلا به کمبود ADA انتقال داده شده است. نوع دومی از SCID، شباهت زیادی به کمبود ADA دارد. این بیماری به SCID-1 نامیده می‌شود. این بیماری به دلیل نقص در سنتز پورین‌ها است که به وجود می‌دهد. لوسیت‌های T و سلول‌های کشته طبعی را متوقف می‌سازد. ژن درمانی در جهت اصلاح این نقص، کاملاً در درمان اختلال ایمنی موفقیت‌آمیز بوده است. هرچند، دو مورد از نه مورد کودکی که ژن درمانی این نقص را دریافت کرده بودند، دچار شکل نادری از لوسمی شدند. معتقدند گیج‌کنگی ژنتیکی که به واسطه حامل ژنورپروسی موجود استفاده برای فرایند انتقال ژن به وجود آمده بود، منتهی به لوسمی شده است. بعد از مشاهده این مشکلات ناهواسته، کارازمایی‌های ژن درمانی با بهدیت دقت در حال پیشرفت می‌باشد.

۷-۲۰ • متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

ابتدا حلقه پیریمیدینی در سلول‌های پستانداران همراه با مصرف اسیدهای آمینه به عنوان دهنده کربن و بی‌تروژن به همراه CO_2 می‌باشد. اوریدین ۵-منوففات (UMP) طی یک مسیر متابولیکی سنتز می‌شود. برای انجام مراحل متعدد موجود در مسیر نیاز به انرژی حاصل از هیدرولیز ATP (یا معادل آن) می‌باشد.



سندروم لیز تومور (TLS)

بیماران مبتلا به سرطان که باز توموری بالایی دارند و متحمل اشعه درمانی یا شیمی درمانی می‌شوند، افزایش مقادیر سرمی و ادراری اسید اوریک را نشان می‌دهند. منبع این اسید اوریک افزایش یافته، افزایش سستز نوکلئوتیدهای پورینی نیست، بلکه به واسطه تخریب سلول‌های توموری توسط اشعه یا داروهای داری اثرات سمی بر سلول می‌باشد که به نوبه خود سبب آزادسازی اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتیدهای سلولی می‌شود که در ادامه متابولیسم در مسیر طبیعی تولید اسید اوریک می‌کنند. اکثر پروتوکول‌های درمان سرطان شامل آلویورینول به عنوان یکی از داروهایی است که تنها هدف آن کاهش تجمع اسید اوریک در این بیماران می‌باشد.

سندروم لیز تومور (TLS) شامل گروهی از عوارض متابولیکی است که می‌تواند در پاسخ به درمان سرطان حاصل شوند. همزمان با افزایش تولید اسید اوریک در نتیجه فعالیت گزانتین اکسیداز، بیماران ممکن است از هیپرکسمی، هیپرکالمی، هیپوفسفاتمی و نارسایی کلیوی حاد رنج ببرند.

سندروم لیز تومور (TLS) در کودکان، برای درمان هیپراوریسمی همراه با TLS مورد استفاده قرار گرفته است. راسبوریکاز در جهت کاتالیز تجزیه اسید اوریک به آلانتوئین عمل می‌کند که در مقایسه با اسید اوریک، یک محصول با حلالت بیشتر در آب است و راحت‌تر دفع می‌گردد. با وجود اینکه راسبوریکاز در درمان TLS مفید است، در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PDH) باید مصرف شود آب اکسیژنه یکی از محصولات واکنش اوزات اکسیداز است که در نبود فعالیت G6PDH منجر به لیز گلبول‌های قرمز به دلیل کاهش گلوتاتیون احیاء شده در این سلول‌ها می‌شود. با وجود اینکه استفاده از اوریکاز مرابای فارماکولوژیکی خاصی بر آلویورینول دارد، همراه با معایب نظیر گرانی است و احتمالاً به‌ویژه در دسترس تمامی افراد قرار ندارد.

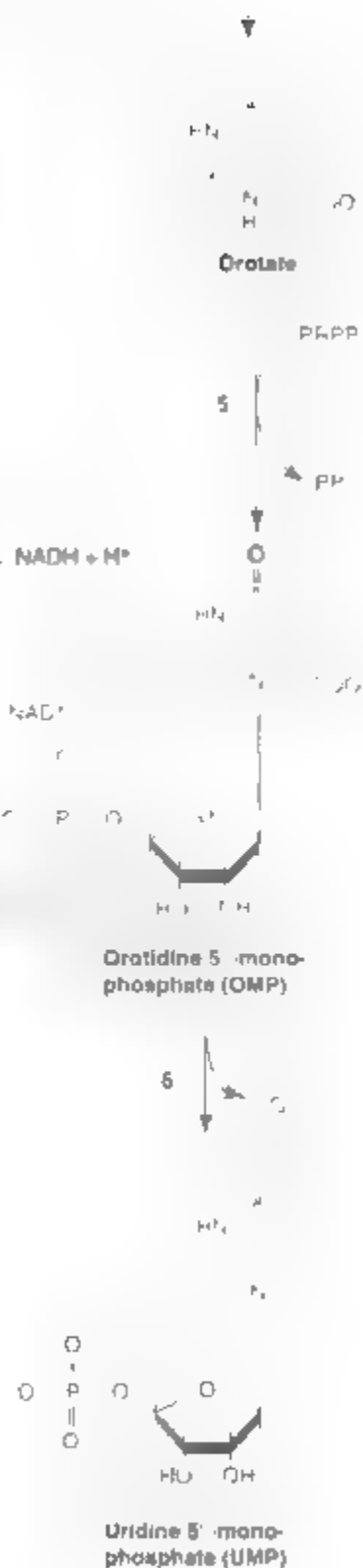
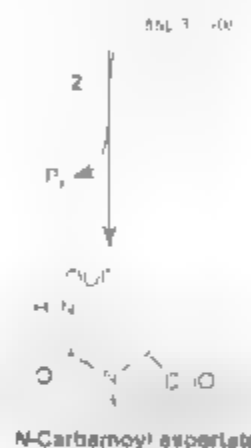
1 Tumor lysis syndrome (TLS) 2 Rasburicase

سندروم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

برخلاف سستز از اندا نوکلئوتیدهای پورینی، تمامی آنزیم‌های سستز از اندا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی سیتوزولی نیستند و اکسیدهای منتهی به تولید UMP در شکل ۱۴-۲۰ نشان داده شده‌اند. لازم است به جسه‌های مهم این مسیر اشاره شود. ابتدا حلقه پیریمیدینی تشکیل شده و سپس ریبوز ۵- فسفات از PRPP به عنوان دهنده ریبوز ۵- فسفات اضافه می‌شود. تولید کربامیل فسفات سیتوزولی توسط آنزیم سیتوزولی کربامیل فسفات سستاز II (CPS II) کاتالیز می‌گردد که کاملاً متفاوت از کربامیل فسفات سستاز I (CPS I) موجود در میتوکندری‌ها است که به عنوان بخشی از چرخه اوره می‌باشد. تولید IV- کربامیل اسپارنت مرحله متعهدکننده سستز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی است، ولی تولید کربامیل فسفات سیتوزولی (CPS II) مرحله تنظیمی است. تولید اوروتات از دی‌هیدرواوروتات توسط دی‌هیدرواوروتات میتوکندریایی (DHODH) می‌گردد. DHODH سطح خاصی دارد، به همین دلیل قرار دارد. این موقعیت سبب ایجاد یک ارتباط عملکردی بین زنجیر انتقال الکترون نهمی از طریق اوبی‌کینون و متابولیسم دی‌هیدرواوروتات می‌شود. وجود این ارتباط با این واقعیت مشخص می‌شود که در شرایط کاهش تنفس میتوکندریایی، سستز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی مهار می‌شود. سایر فعالیت‌های این مسیر در سیتوزول و بر روی پروتئین‌های چسبک‌واره قرار

۱. بهتر است به عنوان بخشی از مسیر — در نظر گرفته شود. CPS II جزء چرخه اوره نیست، ۱۰۱۹ را ببینید.

شکل ۱۴-۲۰ سنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی. عددی در آرنجی که حرکت داده و اکسیداسیونها عبارتند از: (۱) کربامیل فسفات سنتاز II، (۲) آسپارات ترانس کربامیلاز (۳) دی هیدرواوراتاز، (۴) دی هیدرواورات دهیدروژناز (۵) اورات فسفوریل ترانسفراز و (۶) OMP دکربوکسیلاز. فعالیت‌های ۱ و ۲ بر روی پروتئین سه‌گانه (CAD) قرار دارند. فعالیت‌های ۵ و ۶ بر روی یک پروتئین دوگانه (UMP سنتاز) قرار دارند.



درند. فعالیت‌های CPS II، آسپارات ترانس کربامیلاز و دی هیدرواوراتاز بر روی یک پروتئین سه‌گانه (CAD) قرار دارند، در حالی که فعالیت‌های مربوط به اورات فسفوریل ترانسفراز و OMP دکربوکسیلاز بر روی یک پروتئین دوگانه (UMP سنتاز) قرار دارند. نقص در این پروتئین دوگانه که بر روی فعالیت فسفوریل ترانسفراز یا فعالیت دکربوکسیلازی تأثیر



اوروتیک اسیدوری ارثی

اوروتیک اسیدوری ارثی (OMIM ۲۵۸۹۰۰) حاصل نقص در ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی است. این بیماری ژنتیکی با کم‌حوی شدید، عقب‌ماندگی رشد، و مقادیر بالای دفع اسید اوروتیک مشخص می‌شود. ستر پیریمیدینی و اورتیک اسید در ستر در یک مرحله به ستر (اوروتات فسفوریبوریل ترانسفراز یا اوروتیدین دکربوکسیلاز) همراه با پروتئین دوکاره UMP ستاز می‌باشد. این بیماری بسیار نادر است، ولی شناخت اساس متابولیکی آن منجر به درمان موفق این باه‌حاری شده است. متلازمان تحت تغذیه با اوریدین قرار می‌گیرند که نه تنها باعث بهبود نسبی می‌شود، بلکه تولید ستر و اورتیک اسید را کاهش می‌دهد. ستر توسط سلول‌ها برداشت شده و توسط اوریدین فسفوترانسفراز به UMP بازیافت می‌شود که خود در ادامه به UDP و سپس UTP تبدیل می‌گردد.

UTP حاصل از اوریدین خوراکی به‌ویژه خود گریمل فسفات ستار II را مهار می‌کند که مرحله تنظیمی اصلی در این مسیر از ابتدا می‌باشد. در نتیجه، ستر اسید اوروتیک از طریق مسیر از ابتدا کاهش قابل توجهی اساساً به مقادیر طبیعی پیدا می‌کند. از آنجایی که UTP سوپسترای برای CTP ستاز است، درمان اوریدینی سبب پوشدن هر دو محزن UTP و CTP سلول می‌شود. لذا اوریدین خارجی به شکل مؤثری از UMP ستاز معیوب عبور کرده و UTP و CTP مورد نیاز سلول‌ها برای ستر اسیدهای نوکلئیک و سایر فعالیت‌های سلولی را فراهم می‌سازد. موفقیت درمان اوروتیک اسیدوری ارثی با اوریدین، اطلاعاتی را از داخل بدن فراهم می‌سازد که اهمیت مرحله کاتالیز شده توسط گریمل فسفات ستار II را به‌عنوان محل تنظیم ستر نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در انسان را نشان می‌دهد.

در این بیماری، ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی به‌ویژه به اسبارتات به‌عنوان دهنده کربس و بیروژن، گلوتمین به‌عنوان دهنده بیروژن و CO_2 به‌عنوان دهنده کربس دارد (شکل ۱۸-۲۰). پاسخ مورد ستر واکنش این مسیر در سلول به‌حام می‌شوند، در حالی که واکنش دیگر در میتوکندری رخ می‌دهد. فعالیت‌های زیرمیتوزولی بر روی پروتئین‌های چندکاره قرار دارند. UTP پیش‌ساز مستقیم CTP است.

نوکلئوتید گسارها UMP را به UTP تبدیل می‌کند (شکل ۱۵-۲۰) سوپسترای مستقیم CTP ستاز می‌باشد. CTP ستاز تولید CTP از UTP را با استفاده از گلوتمین به‌عنوان دهنده گروه آمینو کاتالیز می‌کند (شکل ۱۶-۲۰) CTP ستاز در ارتباط با UTP کسبیک سیگمونندی هموتروپیک را نشان می‌دهد، در حالی که همان‌طور که در شکل ۱۷-۲۰ نشان داده شده است، CTP به‌عنوان محصول واکنش، افکتور منفی واکنش می‌باشد. تنظیم CTP ستاز به این طریق مهم می‌باشد، زیرا به سلول این امکان را می‌دهد تا مست مناسب UTP و CTP را برای فعالیت‌های سلولی و ستر RNA فراهم کند.

به‌طور خلاصه، ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی نیز به اسبارتات به‌عنوان دهنده کربس و بیروژن، گلوتمین به‌عنوان دهنده بیروژن و CO_2 به‌عنوان دهنده کربس دارد (شکل ۱۸-۲۰). پاسخ مورد ستر واکنش این مسیر در سلول به‌حام می‌شوند، در حالی که واکنش دیگر در میتوکندری رخ می‌دهد. فعالیت‌های زیرمیتوزولی بر روی پروتئین‌های چندکاره قرار دارند. UTP پیش‌ساز مستقیم CTP است.

به‌نجاری‌های ژنتیکی متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی حاصل از نقص در مسیرهای سستیک یا تحریرای که منجر به باه‌حاری‌های بالینی می‌شوند، نشان می‌دهند که سوپستر



تولید UTP از UMP



شکل ۱۷-۲۰ تنظیم ستر CTP

جدول ۵-۲۰ • نوکلئوزید ۵' - تری فسفات‌ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز

سویتر	افکتور اصلی مثبت	افکتور اصلی منفی
CDP	ATP	dATP, dGTP, dTTP
UDP	ATP	dATP, dGTP, dTTP
ADP	dGTP	dATP
CTP	UTP	dATP

در سال ۱۹۸۸ میلادی، در یک مطالعه در مورد بیان ژن $p53R2$ در یک سلول سرطانی، نشان داده شد که این ژن در حالت صبور هستند که نشان می‌دهد $p53R2$ در ترمیم آسیب DNA و همانندسازی DNA موبکدزیایی نقش دارد. برای تکمیل چرخه کاتالیتیک، پروتئین‌های دارای وزن مولکولی کوچک، تیوردوکسین یا گلوئاردوکسین، همراه با NADPH جهت تولید محدود گروه‌های سولفیدریل بر روی تیوردوکسین یا گلوئاردوکسین، مورد نیاز می‌باشد.

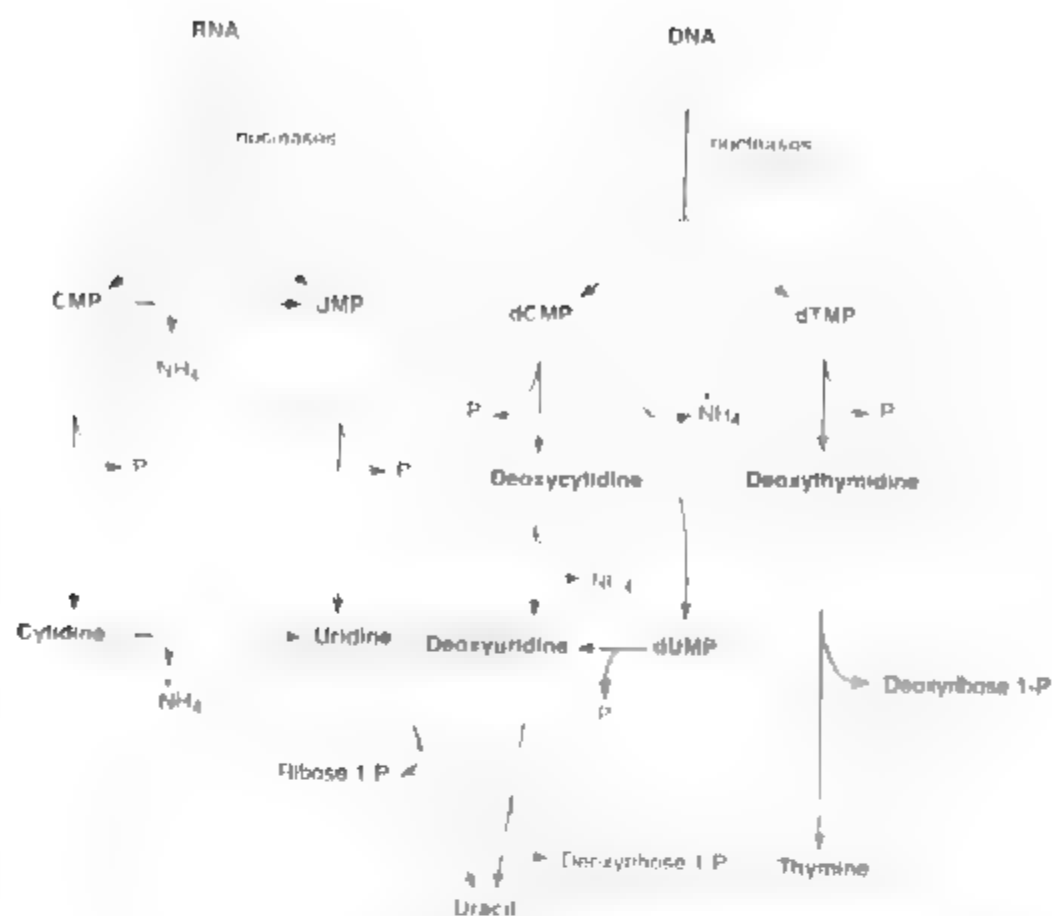
در یک مطالعه دیگر، در سال ۱۹۸۸ میلادی، نشان داده شد که در یک سلول سرطانی، بیان ژن $p53R2$ در یک سلول سرطانی، نشان داده شد که این ژن در حالت صبور هستند که نشان می‌دهد $p53R2$ در ترمیم آسیب DNA و همانندسازی DNA موبکدزیایی نقش دارد. برای تکمیل چرخه کاتالیتیک، پروتئین‌های دارای وزن مولکولی کوچک، تیوردوکسین یا گلوئاردوکسین، همراه با NADPH جهت تولید محدود گروه‌های سولفیدریل بر روی تیوردوکسین یا گلوئاردوکسین، مورد نیاز می‌باشد.

در جدول ۵-۲۰ خلاصه شده‌اند ۲' - داکسی ATP مهارکننده قوی احیاء تمامی چهار سویتر، یعنی CDP, UDP, GDP و ADP است؛ dGTP سبب مهار احیاء CDP, UDP و GDP شده و dTTP احیاء GDP, UDP و ADP را مهار می‌کند. لذا برحسب سویتر، dGTP و dTTP به عنوان فکتورهای مثبت یا منفی فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز عمل می‌کنند. این به معنی آن است که با وجود اینکه dCTP به عنوان فعالگر مثبت برای احیاء ADP لازم است، همچنین به عنوان یک مهارکننده مؤثر احیاء GDP و UDP عمل می‌کند. مهار مؤثر ریبونوکلئوتید ردوکتاز توسط dATP, dGTP یا dTTP توجیه می‌کند که چرا محصولات ۲' - داکسی آدورین، ۲' - داکسی گوانوزین و تیمیدین به دلیل تجمع در حال سنتز dATP, dGTP و dTTP، برای انواع مختلفی از سلول‌ها سمی است.

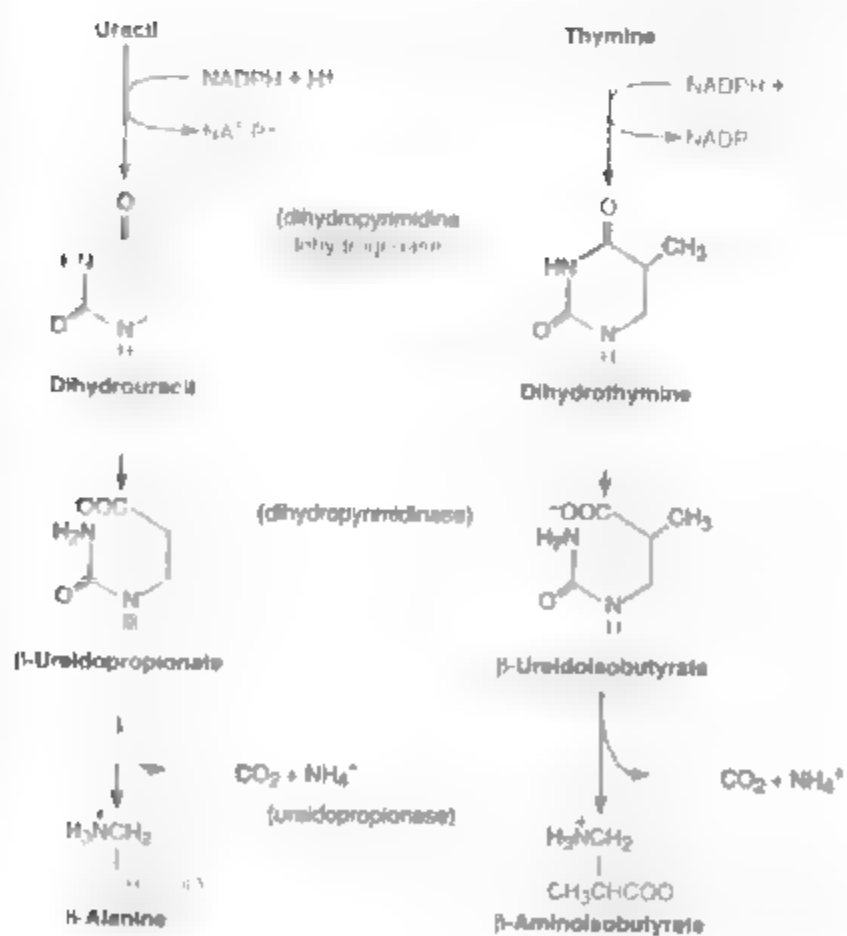
همان‌طور که در شکل ۲۰-۲۱ خلاصه شده است، ریبونوکلئوتید ردوکتاز به شکل منحصر به فردی مسئول کانالیز واکنش‌های محدودکننده - سرعت ستر از اندک ۲' - داکسی - ریبونوکلئوزید ۵' - تری فسفات‌ها از ریبونوکلئوزید ۵' - دی فسفات‌ها برای همانندسازی و ترمیم DNA می‌باشد. مهارکننده‌های ریبونوکلئوتید ردوکتاز مهارکننده‌های قوی ستر DNA و - ترمیم همانندسازی سلول هستند.



شکل ۲۰-۲۱ نقش ریبونوکلئوتید ردوکتاز در ستر DNA. ترمیم‌های کاتالیزکننده واکنش‌ها عبارتند از: (۱) ریبونوکلئوتید ردوکتاز (۲) نوکلئوزید ۵' - دی فسفات کپس، (۳) داکسی سیدیلالات دکمپار، (۴) تیمیدیلالات ستر و (۵) DNA



شکل ۲۶-۲ مسیرهای تخریب نوکلئیدهای پیریمیدینی.



شکل ۲۷-۲ تخریب اوراسیل و تیمین و به محصولات انتهایی.

به نوکلئوتیدهای داکسی تیمیدینی به دست آورد افزایش دفع امید β -آمینوایزوبوتیریک در بیمارانی سرطانی تحت سسمی درمانی یا اشعه درمانی مشاهده می‌گردد که در آنها تعداد β -ای سلول از بین رفته و DNA آنها تخریب می‌شود.

آنزیم‌های کاتالیزکننده تخریب اوراسیل و تیمین (دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز، دی-هیدروپیریمیدیناز و اوریدوپروپویناز) ارجحیتی را برای اوراسیل یا تیمین به عنوان سوبسترا به محصولات واکنش خود نشان نمی‌دهند.

۱۰-۲۰ • نوکلئوزید و نوکلئوتید کینازها

سند هر دو نوکلئوزید پورینی و پیریمیدینی همراه با تولید نوکلئوزید فسفات‌ها می‌باشد. به علاوه، باریت‌ها نوکلئوتیدها توسط فسفوریسوزیل ترانسفرازها یا نوکلئوزیدها توسط نوکلئوزید کینازها به همراه با تولید نوکلئوزید $5'$ -فسفات‌ها می‌باشد. این موضوع به خصوص در سلول‌هایی به خصوص گلول‌های قرمز حیوان اهمیت می‌باشد که قادر به سنتز $5'$ -فسفات‌ها نیستند. نوکلئوتید کینازها نوکلئوزید $5'$ -فسفات‌ها را به نوکلئوزید $5'$ -تری‌فسفات‌ها و به همین ترتیب نوکلئوزید $5'$ -تری‌فسفات‌ها را به نوکلئوزید $5'$ -تری‌فسفات‌ها تبدیل می‌کند. اینها واکنش‌های مهمی هستند، زیرا در اکثر واکنش‌هایی که در آنها نوکلئوتیدها فعالیت دارند، نیاز به (اساساً) نوکلئوزید $5'$ -تری‌فسفات‌ها و $5'$ -تری‌فسفات‌ها می‌باشد. برخی از این نوکلئوزید کینازها، خصوصاً $5'$ -تری‌فسفات‌ها (رتباط یابنی ۸-۲۰)، شدت بالایی و ویژگی را نسبت به بخش‌های نازی و قندی نشان می‌دهند، در حالی که بقیه کمتر اختصاصی می‌باشند. نوکلئوتید کینازها نیز مقدری ویژگی سوبستری دارند. سلول‌های پستانداران غنطت بالایی از نوکلئوزید $5'$ -فسفات کینازها را دارند که از نظر دهنده فسفات یا گیرنده فسفات به عنوان باز پورینی یا پیریمیدینی یا نوع قند، نسبتاً غیراختصاصی می‌باشند. این واکنش به صورت زیر است:



در انجایی که ATP با بیشترین غنطت در اکثر سلول‌ها وجود دارد و به راحتی طی گلیکولیز یا فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود، احتمالاً دهنده اصلی فسفات در این واکنش‌ها است.

۱۱-۲۰ • آنزیم‌های متابولیزه‌کننده نوکلئوتیدها به عنوان تابعی از چرخه سلولی

برای تنظیم دقیق سنتز نوکلئوتیدها لازم است مکانیسم‌هایی در دسترس سلول‌ها قرار داده شود که نیاز آنها به پیش‌سادهای ریبونوکلئوتیدی و داکسی‌ریبونوکلئوتیدی را در زمان افزایش $5'$ -فسفات‌ها و هم‌سازهای DNA برطرف کند. برای رفع این نیاز، سلول‌ها تعدادی از



سندروم آنسفالوپاتی عصبی گوارشی مینوکندریایی^۱ (MNGIE)

و یا dUTP در میتوکندری‌ها و قرقرگیری آنها در DNA میتوکندریایی در هنگام همانندسازی DNA میتوکندریایی می‌شوند. به دلیل DNA میتوکندریایی غیرطبیعی، تظاهرات بالینی نمایان می‌شوند، ولی اساس دقیق آنها را نمی‌توان توجیه نمود. این مورد جالب و همچنین مثال دیگری از تأثیر در سطح DNA هسته‌ای می‌باشد که عوارض جدی را بر روی ستر DNA میتوکندریایی و عملکرد سلول دارد.

با وجود اینکه عموماً از دست رفتن فعالیت تیمیدین فسفریلاز به عنوان علت MNGIE مورد قبول می‌باشد، این موضوع مورد سؤال می‌باشد که آیا MNGIE ر دست رفتن فعالیت dUMP - تیمین فسفریلاز در نتیجه مطالعات آنها حاصل شده است.

MNGIE (OMIM ۶۰۳۰۴۱) با باهمجاری‌های خارجی عضلات چشم، مشکلات گم‌گشتی، کاشتگی و سوزش‌های موضعی مشخص می‌گردد. جهش‌های متعددی در ژن ECGF1 (فاکتور رشد اندوتلیال مشتق از پلاکت)^۲ گزارش شده‌اند که مرتبط با این سندروم می‌باشد. این سندروم یک سندرم پیرونده است. ر نظر سویمانی این حالت را نقصی در ژن مربوط به فعالیت تیمیدین فسفریلاز می‌تورولی حاصل می‌شود. تیمیدین فسفریلاز فسفرولیبر قابل برگشت dThd یا dUrd را به ترتیب به تیمین یا اوراسیل کاتالیز می‌کند. با وجود اینکه این واکنش از نظر ترمودینامیکی قابل برگشت است، به دلیل اینکه علت محصولات برای واکنش برگشت مساعد نیست، تنها جهت کاتابولیک آن به‌طور فیرپولوزیک انجام می‌شود. در نتیجه کاهش فعالیت تیمیدین فسفریلاز، مقادیر سیستمیک تیمیدین و داکسی‌اوریدین به‌میران زیادی افزایش می‌یابد، زیرا تجربه آنها ادامه می‌یابد. در نتیجه، این نوکلئوتیدها بازایست شده و منجر به افزایش dTTP

۱. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome

۲. Platelet-derived Endothelial Growth Factor

اختصاصی^۳ را طی دوره‌های بسیار اختصاصی جرخه سلولی فزایش می‌دهد که در تولید نوکلئوتیدها نقش دارند (ص ۲۱۴)

آنزیم‌های درگیر در ستر نوکلئوتیدهای پورینی و تبدیل متقابل آنها که طی فاز S سلول افزایش می‌یابند، شامل PRPP می‌دوترانسفراز و IMP دهیدروژناز می‌باشد. آنزیم‌های درگیر در ستر نوکلئوتیدهای پیریمیدینی که طی فاز S افزایش می‌یابند، شامل آپاراتات ترانس-کربامیلاز، دی‌هیدرواورواتار، دی‌هیدرواورواتات دهیدروژناز، اوروات فسفوریل ترانسفراز و CTP سنتاز می‌باشند. بسیاری از بریم‌هایی که در ستر و تبدیل متقابل داکسی‌ریبوز نوکلئوتیدها نقش دارند بر طی فاز S افزایش می‌یابند. ریبونوکلئوتید ردوکتاز، تیمیدین کیاز، dCMP دامپاز، تیمیدیلات سنتاز و dTMP کیاز جزء این آنزیم‌ها هستند.

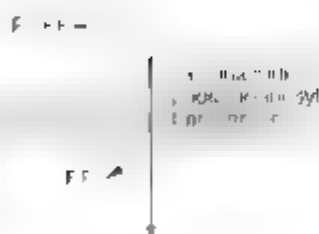
در حالت استراحت، مخزن داکسی‌ریبونوکلئوتیدی فوق‌العاده کوچک است (کمتر از ۱ μM) است. در هنگام ستر DNA و در نتیجه افزایش فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز، غنصت داکسی‌ریبونوکلئوتیدها به ۲۰-۱۰۰ μM می‌رسد. هرچند این میزان تنها ستر DNA را تا چند دقیقه حفظ می‌کند، در حالی که هماسدسازی کامل DNA نیاز به چندین ساعت زمان دارد. لذا نه تنها لازم است میزان فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز افزایش یابد، بلکه همچنین این افزایش می‌بایست برای فراهم‌سازی سوسترهای مورد نیاز ستر DNA حفظ شود. همچنین لازم است محارن dNTPs برای ترمیم DNA حفظ شوند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند در پاسخ به آسیب DNA، فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز نیز

فرایش می‌یابد. از آنجایی که بافت‌های دو حال رشد بطور کند در حال رژنراسیون، بافت‌های رویسی، و سلول‌های محافظی روده بزرگی همانندسازی DNA و سنتز RNA ساده می‌شوند، پس باید هم‌چنین در بیش مقادیر آنزیم‌های کلیدی درگیر در ستر و تبدیلات متقابل نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی به‌همراه کاهش مکمل در میزان آنزیم‌های کاتالیزکننده واکنش‌های تحزیه این پیش‌سازها، را نشان می‌دهد. این تعبیرات در مقادیر آنزیم‌ها واقعاً انعکاسی از نسبت سلول‌هایی است که در یک بافت در فاز S قرار دارند.

۱۲-۲۰ • سنتز کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی

خصوصیت مشترک کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی NAD و FAD و کوآنزیم آ وجود یک بخش ویتامینی است و AMP موجود، در ساختمان هر کدام از آنها مستقیماً در واکنشی که هر کدام از این کوآنزیم‌ها شرکت دارند، وارد عمل نمی‌شود. در شکل ۲۸-۲۰ ساختمان و نحوه سنتز NAD و مسیر سنتز آن در سلول‌های پستانداران نشان داده شده است.

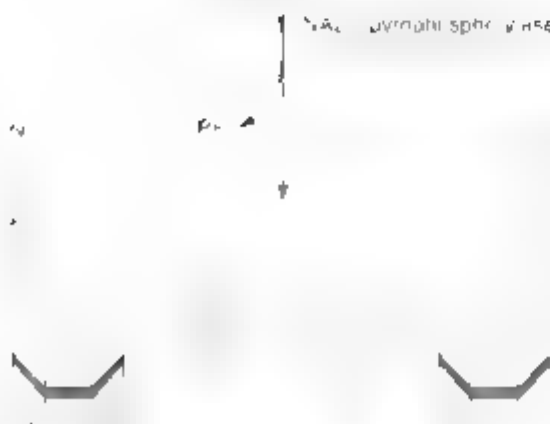
Nicotinamide



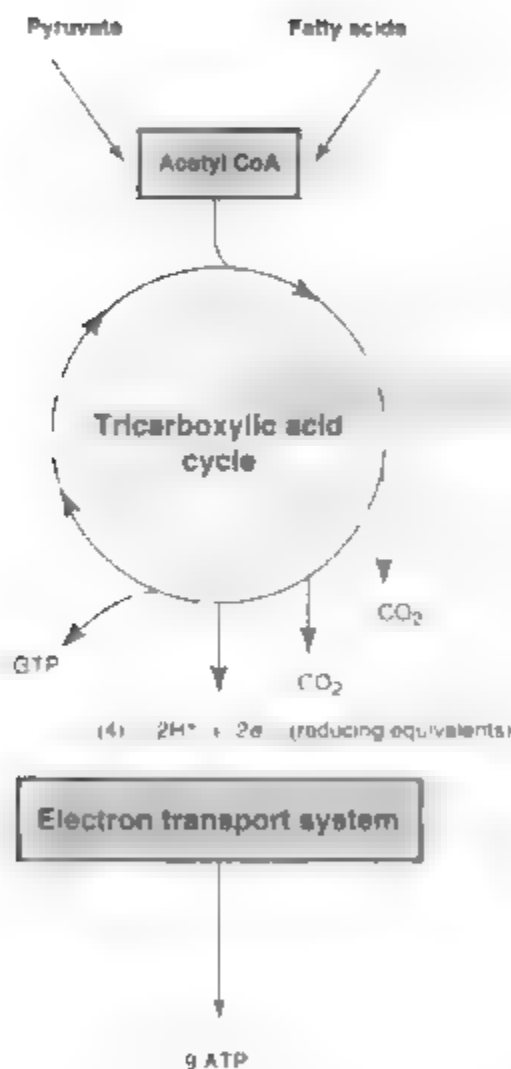
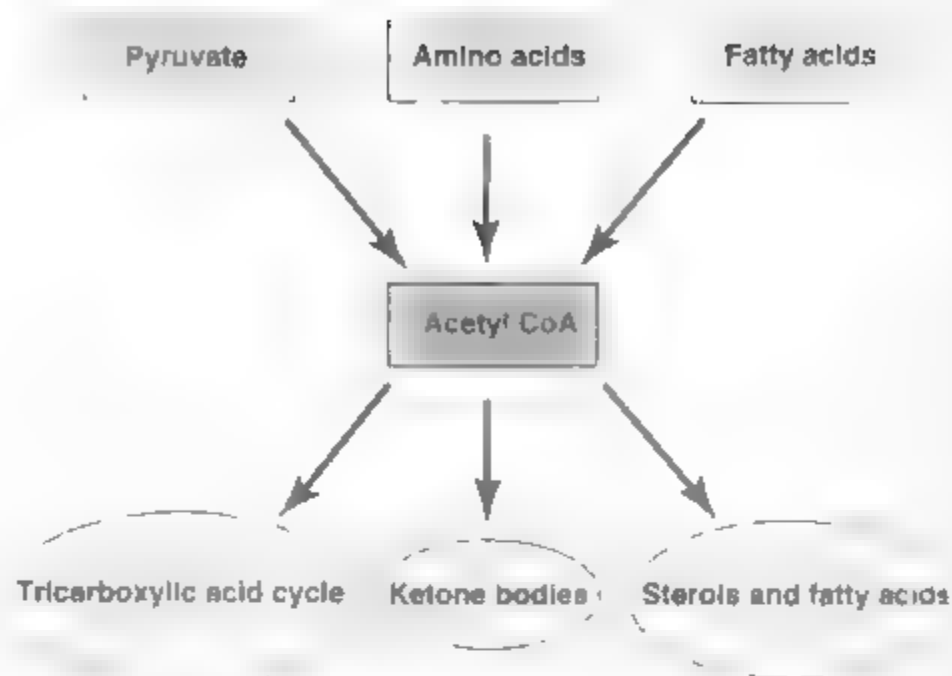
Nicotinamide mononucleotide



Nicotinamide adenine dinucleotide



شکل ۲۸-۲۰ مسیر سنتز نیکوتینامید آدین نوکلئوتید.

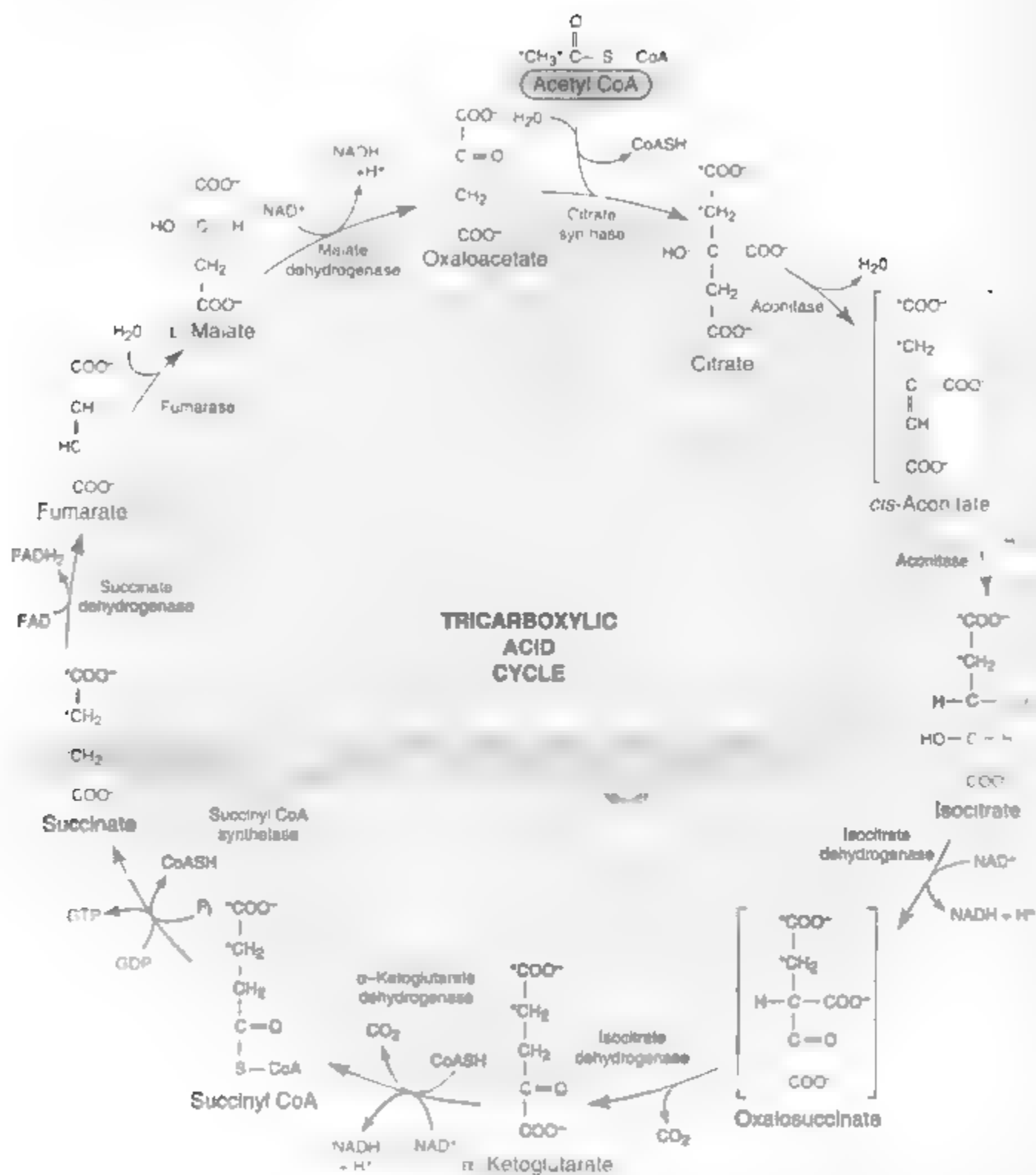
شکل ۱۶-۱۴ منابع و سربوشت های استیل
و آ

شکل ۱۷ ۱۴ تشریح کلی اکسیداسیون مواد غذایی در جهت تولید انرژی برای سنتز ATP در داخل میتوکندری‌ها. اسنیل کوآ حاصل از اکسیداسیون پیروات و اسیدهای چرب توسط چرخه اسیدتری‌کربوکسیبیک اکسیده شده تا اکسی‌والان‌های احیاءکننده حاصل شوند که خود توسط سیستم انتقال الکترون اکسیده می‌گردند. انرژی که طی فرایند اکسیدانندو آزاد می‌شود، صرف سنتز ATP می‌گردد.

معمولاً آن را در سال ۱۹۳۷ مطرح نمود، نیز مورد اشاره قرار می‌گیرد. موقعیت اصلی آنزیم‌های چرخه TCA در میتوکندری است، ولی ایزوآنزیم‌های مربوط به برخی آنزیم‌ها در سیتوپلازم هم وجود دارند. این موضوع، بی‌کم و بیش پیروان زیادی داشته و هنوز هم بحث‌هایی بر سر آن وجود دارد. دیدگاه‌های چرب مناسب است که دو منبع اصلی آنتی اکسیدانت و قدر داخل میتوکندری هستند. چهار واکنش چرخه TCA الکترون‌ها را به NAD^+ یا FAD انتقال می‌دهند. $NADH$ - $FADH_2$ حاصل از زنجیر انتقال الکترون (زنجیر انتقال الکترون با حرارت تنفس) در جهت تولید انرژی اکسیده شده و برای تولید ATP به طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو به مصرف می‌رسد (ص ۷۷۶). ریم‌های زنجیر انتقال الکترون و آنهایی که در ستر ATP نقش دارند، منحصراً در میتوکندری‌ها وجود دارند. شکل ۱۷-۱۴ مرور کلی واکنش‌های چرخه TCA دارد، در اولین مرحله، بخش اسید از اسید کوآ با اگر لوازات یک سید تی کربوکسیلیک^۴ کربنه ترکیب شده و تولید سیترات (یک اسید تری کربوکسیلیک^۴ کربنه) می‌کند. بعد از نوازیایی گرس های سیترات، دو واکنش دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو محرکه تولید دو ملکول CO_2 ، دو ملکول $NADH + H^+$ و یک ملکول سوکسینات (یک سید تی کربوکسیلیک^۴ کربنه) و یک پیوند پراثری در GTP می‌گردد. دو واکنش اکسیداسیون دیگر همراه با تولید ملکول دیگر $NADH + H^+$ ، یک ملکول $FADH_2$ و تولید مجدد

در دستورات می باشد.

به‌طور خلاصه، سوختنای چرخه TCA واحد دو کربنه استیل کوآ و محصولات یک
مل چرخه شامل دو مولکول CO_2 ، یک پیوند پر-انرژی فسفاتی (به‌صورت GTP)،
سه مولکول NADH و یک مولکول FADH_2 می‌باشد. NADH و FADH_2 بعداً توسط
زنجیره انتقال الکترون همراه با تولید ۹ مولکول ATP اکسید می‌شوند (صفحه ۷۷۶ را برای



سکس ۱۸-۱۴ چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک، کربن‌های ستاره‌دار، سرچشمه گروه اسید را نشان می‌دهند.

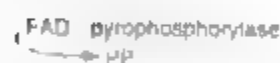
نشان سم موش‌کشی مورد استفاده قرار گرفته است؛ LD₅₀ یا دوز کشنده برای ۵۰٪ حیواناتی

مصرف می‌کند، ۲ mg • برای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

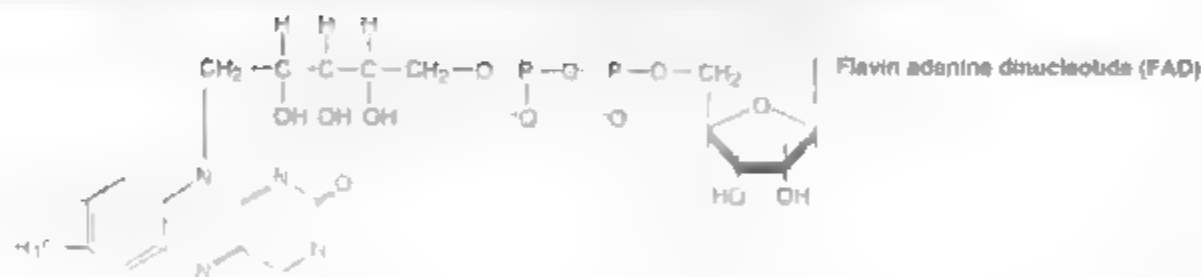
ایزوسیترات دهیدروژناز یزوسیترات را طی یک واکنش دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو به

α-کتوگوتارات تبدیل می‌کند که همراه با احیاء NAD⁺ به NADH + H⁺ می‌باشد.

یزوسیترات دهیدروژناز پستانداران یار به NAD⁺ به عنوان گیرنده الکترون‌های احیاء‌کننده



سفر فلاوین آدین دی نوکلئوئید



شده است که ترکیبات سنتتیک و محصولات طبیعی به دست آمده از گیاهان، باکتری‌ها و قارچ‌ها که آنالوگ‌های ساختمانی نوکلئوبازها و نوکلئوزیدهای مورد استفاده در واکنش‌های متابولیک هستند، برای سلول‌ها سمی می‌باشد. این ترکیبات مهارکننده‌های بی‌اختصاصی آنزیم‌هایی هستند که در سنتز یا تبدیلات متقابل نوکلئوتیدی نقش دارند و ثابت شده است که در درمان بسیاری از مشکلات بالینی متنوعی مفید می‌باشد. اینها عموماً تحت عنوان آنتی‌متابولیت، آنتی‌هورات، "تاکوئیت‌های گوتامین" و سایر عوامل طغیان‌دهی می‌شوند.

مهارکننده‌های متابولیسم نوکلئوئیدهای پورینی و پیریمیدینی
آنتی‌متابولیت‌ها آنالوگ‌های ساختمانی بازها و نوکلئوزیدها هستند.

در متابولیت‌ها معمولاً آنالوگ‌های ساختمانی بازها یا نوکلئوزیدهای پورینی و پیریمیدینی هستند که با واکنش‌های متابولیکی بسیار اختصاصی تداخل می‌کند. اینها شامل ۶- مرکاتوپورین

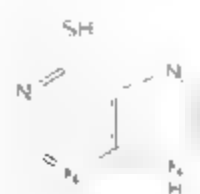


شکل ۲۰-۳۰ سنتز کوآنزیم آ

و ۶-تیوگواتین مورد استفاده در درمان لوسمی حاد، آزاتیوپرین^۱ مورد استفاده برای فروزشانی سیستم ایمنی در بیماران دارای پیوند اعصاب، الیونینول برای درمان هیپراوریسمی، و آسیکلورویر برای درمان عفونت هرپس ویروس می باشد. شناخت حریت متابولیسم نوکلئوتید پورینی به ادع این ترکیبات به عنوان دارو کمک می کند. برعکس، مطالعه مکانیسم عمل این داروها منجر به شناخت بهتر متابولیسم طبیعی نوکلئوتیدها در اسید شده است.

سه انتی متابولیت به طور اختصاصی مورد بحث قرار می گیرد تا (۱) اهمیت مسیرهای سنتتیک از ابتدا را در متابولیسم طبیعی سول، (۲) رجداد تنظیم بین مسیرها در بدن،

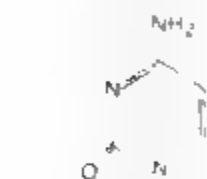
1 Azathioprine



6-Mercaptopurine



5-Fluorouracil



Cytosine arabinoside

شکل ۲۰-۳۱ ساختار آنتی‌متابولیت‌ها

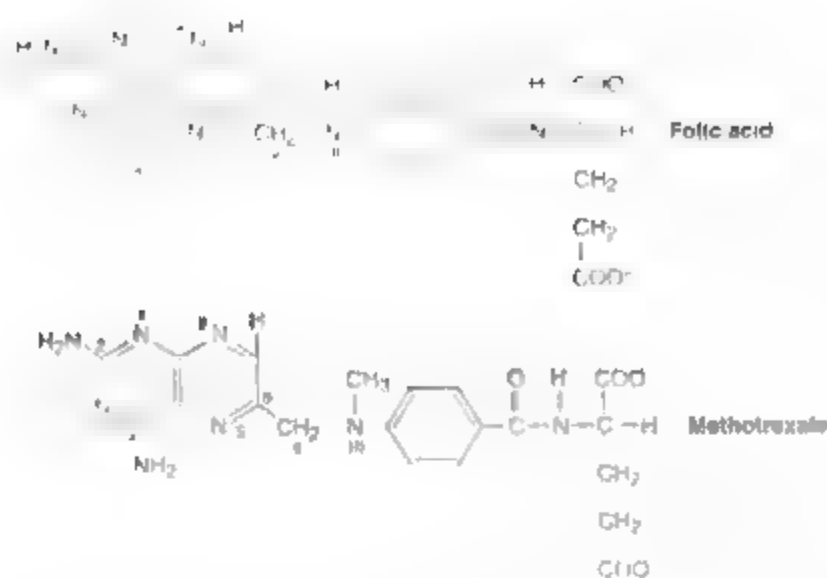
۶-مرکابتیوپورین، ۵-فلورواوراسیل، و سیتوزین آرابینوزید

(۳) نیاز به فعال‌سازی متابولیکی این داروها با استفاده از آنزیم‌های ماریفاتی سلول، و (۴) تأثیر زیاد غیرفعال‌سازی این ترکیبات بر استفاده از آنها را نشان دهد.

۶-مرکابتیوپورین (6-MP) (شکل ۲۰-۳۱) یک داروی ضدتومور معید در انسان است. فعالیت سمی این دارو بری سلول بستگی به تولید ریبونوکئوتید ۶-مرکابتیوپورین توسط سلول‌های توموری دارد. با استفاده از PRPP و HGPRTase، ریبونوکئوتید ۵'-موفسفات ۶-مرکابتیوپورین در سلول‌ها تولید می‌شود که به‌عنوان یک «کتور منفی» PRPP آمیدوترانسفرار عمل می‌کند که خود مرحله منعقدکننده مسیر از ابتدای باشد. این نوکئوتید همچنین به‌عنوان یک مهارکننده تبدیل IMP به GMP در مرحله IMP دهیدروژناز و IMP به AMP در مرحله آدیلاوسوکسینات سنتاز عمل می‌کند. از آنجایی که ۶-مرکابتیوپورین سوسترایی برای گزانترین اکسیدوردوکتاز است و به اسید ۶-نیووریک اکسیده می‌شود، آلوپورینول معمولاً برای مهار تجزیه 6-MP و در نتیجه تقویت خصوصیات ضدتوموری آن تجویز می‌شود.

۵-فلورواوراسیل (Fura) (شکل ۲۰-۳۱) نالوک اوراسیل است. ۵-فلورواوراسیل فعال نیست و می‌بایست توسط آنزیم‌های سلولی به متابولیت‌های فعال ۵-فلورواوریدین ۵'-تری فسفات (FUTP) و ۵-فلورو-۲'-داکسی اوریدین ۵'-موفسفات (FdUMP) تبدیل شود. FUTP به شکل مؤثری در داخل RNA قرار داده می‌شود و وقتی این عمل انجام شد، به جای سرکس rRNA ۲۵S به RNAهای ۲۸S و ۱۵S و سایر اجزای سبک حیات در سرکس pre-mRNA و mRNA اضافه می‌شود. FdUMP یک مهارکننده قوی و اختصاصی تیمیدیلات سنتاز است. در حضور تتراهیدروفولات، FdUMP و تیمیدیلات سنتاز، یک کمپلکس سه‌تایی با اتصال کووالان FdUMP به تیمیدیلات سنتاز تولید می‌شود که منجر به مهار غیرقابل برگشت تیمیدیلات سنتاز می‌گردد. این اثر سنتز dTMP را مهار می‌کند و منجر به «مرگ بی‌تیمینی» سلول‌ها می‌شود.

سیتوزین آرابینوزید (AraC) (شکل ۲۰-۳۱) در درمان چندین شکل سرطان انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب می‌بایست توسط آنزیم‌های سلولی به سیتوزین آرابینوزید ۵'-تری فسفات (araCTP) متابولیزه شود تا اثرات سیتوتوکسیک خود را به اجرا بگذارد. araCTP با dCTP در واکنش پلیمراز رقابت می‌کند و araCMP در داخل DNA قرار داده می‌شود. بدین ترتیب سنتز رشته در حال رشد DNA مهار می‌شود. از نظر بالینی، کارایی araC به‌عنوان یک داروی ضدلوسمی با غلظت araCTP ارتباط دارد که در سده‌های نوسمی پس از حصول موفقیت در درمان araCMP به‌عنوان یک مهارکننده داخل DNA را کاهش می‌دهد. به‌نظر می‌رسد تولید araCMP توسط داکسی سیتیدین کباز. مرحله محدودکننده-سرعت فعال‌سازی araCTP باشد ara-C با دامیناسیون به ara-U غیرفعال می‌شود.

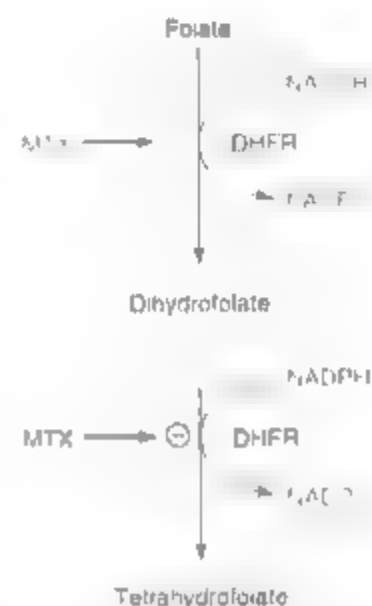


شکل ۲۰-۳۲ مقایسه ساختمان‌های مربوط به اسید فولیک و متوترکسات.

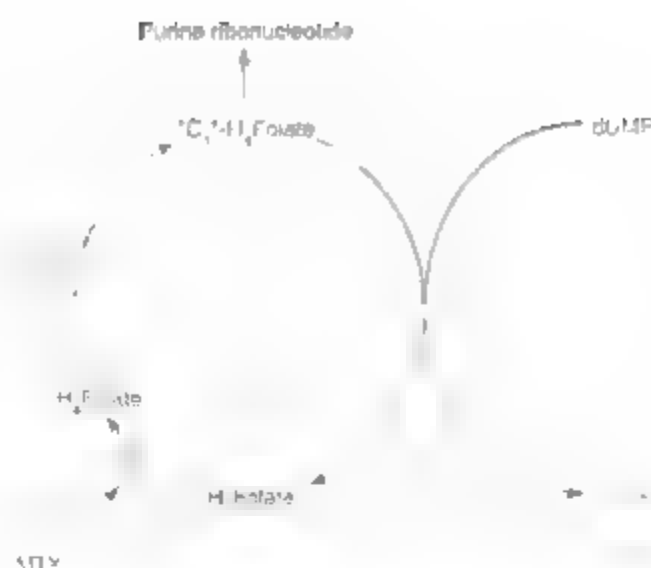
آنتی‌فولات‌ها واکنش‌هایی را مهار می‌کنند که نیاز به تراهایدروفولات دارند

انالوگ‌های فولات بر اساس ساختمان اختصاصی خود، با مراحل متابولیکی تداخل می‌کنند که در آنها تراهایدروفولات به عنوان سوسترا یا محصول درجالت دارد. متوترکسات (MTX) که یک انالوگ ساختمانی سنتتیک اسید فولیک است، از طریق مهار اختصاصی دی‌هیدروفولات به دی‌هیدروفولات (DHFR) آنالوگ می‌شود. در این مرحله، دی‌هیدروفولات به دی‌هیدروفولات (DHFR) آنالوگ می‌شود. MTX به عنوان یک مهار کننده، در این مرحله، دی‌هیدروفولات را به دی‌هیدروفولات (DHFR) آنالوگ می‌شود. ساختمان اسید فولیک و MTX در شکل ۲۰-۳۲ با یکدیگر مقایسه شده‌اند. MTX و فولات تنها از نظر گرین ۴ که در آن یک گروه آمینو جایگزین یک گروه هیدروکسیل می‌شود و نیتروژن ۱۰ که در آن یک گروه متیل جایگزین یک اتم هیدروژن می‌شود، با یکدیگر اختلاف دارند. MTX به‌طور اختصاصی دی‌هیدروفولات ردوکار را با K_d در دامنه ۰.۱ nM مهار می‌کند. واکنشی که توسط MTX مهار می‌شود، در شکل ۲۰-۳۳ نشان داده شده است.

MTX در غلظت‌های بسیار پایین برای سلول‌های پستانداران موجود در کشت سبب مهارت‌هایی در دی‌هیدروفولات دارد. MTX به دی‌هیدروفولات (DHFR) آنالوگ می‌شود. این اثر را می‌توان حداقل به‌طور نسبی با افزودن داکسی‌تیمیدین و هیپوگانتین به محیط کشت مهار نمود. برگشت اثرات MTX توسط داکسی‌تیمیدین و هیپوگانتین نشان می‌دهد که MTX سبب تحلیه هم داکسی‌تیمیدین و هم نوکلئوتیدهای پوری در سلول‌ها می‌شود. شکل ۲۰-۳۴ ارتباط بین تراهایدروفولات، ستر از ابتدا نوکلئوتید پوری، و تولید dTMP را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که در واکنش تیمیدیلات ستر، دی‌هیدروفولات تولید می‌شود. به‌واسطه تحلیه مخازن تراهایدروفولات، سلول‌ها قادر به ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پوری به تیمیدیلات خواهند بود، مگر آنکه دی‌هیدروفولات به‌وسیله ستر از ابتدا به تراهایدروفولات احیاء گردد.



شکل ۲۰-۳۳ محل‌های مهار توسط متوترکسات.



شکل ۲۴-۲۰ ارتباط بین $H_2\text{folate}$ ، سنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پورینی، و سنتز dTMP

در درمان لوسمی های انسانی، سلول های طبیعی می توانند با استفاده از N^5 -همیل تراپیدروفولات از اثرات سمی دور بالای MTX رهایی پیدا کنند. MTX همچنین به شکل موفقیت آمیزی با دوره های بسیار پایین در درمان اتریت روماتوئید (RA) مورد استفاده قرار گرفته است. هرچند اساس ملکونی عملکرد MTX در این ناهنجاری ناشناخته می باشد. به خوبی مشخص نیست که اثرات درمانی MTX در RA با اثرات آن بر روی متابولیسم فولات ها چگونه است. هرچند، در این حالت توجه می شود که یکی از محله های مشخص شده - تعیین می شود که اثرات سر مو د استفاده در درمان RA به مهار دی هیدرواروتات دهیدروژناز میتوکندریایی می باشد. بر فولات های جدیدتری سنتز شده اند که مهارکننده های سنا اختصاصی تر تیمیدیلات سنتز هستند. از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی، ولی نه هر دو، هستند. این ترکیبات در مرحله کارآزمایی بالینی درمان سرطان قرار دارند.

انتاگوئیست های گلوتامین آنزیم هایی را مهار می کند که گلوتامین را به عنوان دهنده نیتروژن مصرف می کنند

سیاری از واکنش هایی که در سلول های پستانداران انجام می شوند، نیاز به گلوتامین به عنوان دهنده گروه آمینو دارند. برعکس، باکتری ها اساساً از آمونیاک در یک واکنش مشابه به عنوان دهنده آمینو استفاده می کنند. این واکنش های آمیداسیون برای سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی (پتروژن ۳ و نیتروژن ۹)، سنتز GMP از IMP، تولید کریمیل فسفات سیتروولی، سنتز CTP از UTP (جدول ۳-۲۰ را ببینید)، و سنتز NAD^+ مهم هستند.

رکباتی که این واکنش ها را مهار می کند را انتاگوئیست های گلوتامین می نامند. آزاسرین و DON (دیازو-۵-اکو-۵-ل-نورلوسین) که در ابتدا از کشت های مربوط به *Streptomyces* جدا شد، مهارکننده های بسیار مؤثر آنزیم هایی هستند که از گلوتامین به عنوان دهنده آمینو استفاده می کنند. از آنجایی که آزاسرین و DON سیاری از آنزیم های وابسته به گلوتامینی را

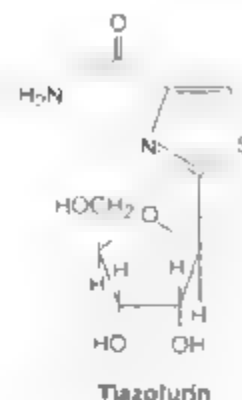
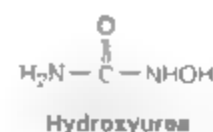
غیرفعال می‌کند که در متابولیسم نوکلئوتیدها نقش دارند، ثابت شده است که این ترکیبات

عوامل دیگری که با نداخل در متابولیسم نوکلئوتیدها سبب مهار رشد سلولی می شود
سبب های متعددی که در معضل های داسی داسی ۳۵-۳۰ در می گیرد. مهار
حیثیتی سبب DNA هم در مهار هم بدون سبب RNA داسی داسی ۳۵-۳۰
می دهد. هیدروکسی اوره فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز را با تخریب رادیکال اوره تیروزیل
موجود در ریبوزا داسی نوکلئوتید داسی (R2) مهار می کند. سبب سبب مهار
حیثیتی CDP UDP + GDP ADP به ۳۰ سبب نوکلئوتید داسی داسی داسی
مربوطه می شود. سبب سبب سبب سبب ۳۰ داسی نوکلئوتید داسی داسی داسی
می باشد که برای سبب DNA مورد نیاز می باشد. به دلیل سرعت بالای پاکسازی و غلظت
در رویی بالای مورد نیاز برای مهار مؤثر، استفاده بالینی هیدروکسی اوره به عنوان یک عامل
سندتومور محدود می باشد. هر چند، اخیراً از هیدروکسی اوره در درمان کمخونی سلول داسی
هم در بالغین و هم در کودکان استفاده شده است. به واسطه مکانیسمی که به خوبی مشخص
شده است، درمان متلاپن به کمخونی سلول داسی با هیدروکسی اوره منجر به بیان محدود
در هیدروکسی سبب (۷) و سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب
در می شود. داسی سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب
HbS و در نتیجه، کاهش فراوانی گیرهای سلول داسی در بیمارانی می شود که در شرایط
هیپوکسی قرار دارند. به نظر نمی رسد که اثر هیدروکسی اوره بر روی گشول های فریز سلول -
داسی مستقیماً با مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز در ارتباط باشد.

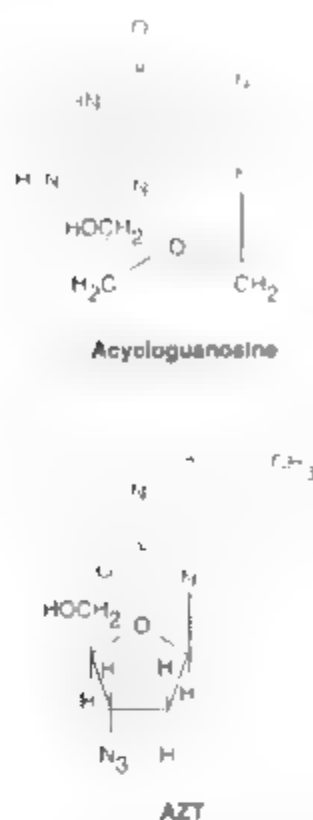
نیازوفورین (شکل ۳۵-۲) یک داروی فعال مست، ولی توسط اتریم‌های سلولی به NAD^+ بدلگ، یعنی نیازوفورین ادرین دی‌نوکلئوتید (TAD)، تبدیل می‌شود که عامل فعال است. TAD با K_1 برابر 10^{-6} M است مهار IMP دهیدروژناز می‌شود که اتریم محدودکننده-سرعت در ستر GTP است. در نتیجه مهار IMP دهیدروژناز، عنطت GTP کاهش قابل توجهی را همراه با کاهش مربوطه در dGTP پیدا می‌کند. با وجود یکه دهیدروژنازهای متعددی وجود دارند که از NAD^+ به‌عنوان سوستر استفاده می‌کنند، IMP دهیدروژناز بیشتر تحت تاثیر قرار می‌گیرد که احتمالاً به دلیل کاتالیز یک مرحله محدودکننده-سرعت در یک مسیر حیاتی است و از نظر کفی محدودیت عنطت دارد.

این دارو ها که برای استعاده بالبی معبد هستند، مثال‌هایی از تولید داروهای مؤثر به‌واسطه شناخت مسیرها و مکسم‌های بیوشیمیایی پایه می‌باشند.

آنالوگ‌های پورینی و پیریمیدینی به عنوان عوامل ضد ویروسی عموت‌های حاصل از هرپس ویروس (HSV) و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV).



۲. ساختمان‌های مربوط به هیدروکسی و



شکل ۲۰-۳۶ ساختمان‌های مربوط به عوامل ضد ویروسی آسیکلوویر و AZT.

مشکلات بالینی مهمی هستند. دو آنتی‌متابولیت مورد استفاده در کنترل یا درمان^۱ (ولی نه معالجه^۲) عفونت‌های HSV و HIV شامل آسیکلوویر (آسیکلوگوانین)، یک آنالوگ پورینی، و ۳'-ازیدو-۳'-داکسی تیمیدین (AZT)، یک آنالوگ پیریمیدینی، می‌باشند (شکل-۲۰-۳۶). هر دو این داروها می‌بایست فسرریله شوند تا داروی فعال تولید گردد. آسیکلو-گوپورین توسط یک HSV-تیمیدین کیناز اختصاصی (توسط ژنوم HSV کد می‌شود) به مونوفسفات تبدیل می‌شود که تنها در سلول‌های عفونت‌یافته به ویروس وجود دارد. تیمیدین کیناز سلول میزبان نمی‌تواند از آسیکلوویر به عنوان سوبسترا استفاده کند. سپس آسیکلو-گوپورین مونوفسفات توسط آنزیم‌های سلولی به اشکال دی- و-تری فسرریله می‌شود. سیکلوگ-پورین تری فسفات به عنوان یک سوبسترا برای DNA پلیمراز اختصاصی HSV عمل نموده و در داخل زنجیر DNA ویروسی در حال رشد قرار داده می‌شود. نتیجه خاتمه رشد زنجیر است. ویژگی آسیکلوگوانوزین و شاخص درمانی بالای آن حاصل این واقعیت است که تنها سلول‌های عفونت‌یافته به HSV قادر به تولید آسیکلوگوانوزین مونوفسفات هستند. متأسفانه، سوش‌های مقاوم HSV پدیدار شده‌اند.

AZT توسط کینرهای سلولی به AZT-تری فسفات فسرریله می‌شود که همانندسازی HIV را از طریق مهار DNA پلیمراز HIV (یک پلیمراز وابسته به RNA) متوقف می‌سازد. انتخابی بودن AZT برای سلول‌های عفونت‌یافته به HIV در مقابل سلول‌های طبیعی به این دلیل است که DNA پلیمراز HIV حداقل ۱۰۰ برابر حساس‌تر از DNA پلیمراز وابسته به DNA سلول میزبان به AZT-تری فسفات می‌باشد. مقاومت به AZT مشاهده شده است. این دو عامل ضد ویروسی، تنوع پاسخ مورد نیاز برای انتخابی بودن را نشان می‌دهند. در یک حالت، فعالیت آنزیمی که اختصاصاً توسط ژنوم ویروسی کد می‌شود، برای فعالیت دارو (آسیکلوگوانوزین) اجباری است؛ در مثال دوم، با وجود اینکه آنزیم‌های سلولی AZT را فعال می‌کنند، ولی محصول ژن ویروسی (DNA پلیمراز HIV) هدف انتخابی است.

اساس بیوشیمیایی برای پاسخ به عوامل شیمی‌درمانی

در خصوص پاسخ به شیمی‌درمانی سرچشمه اصلی سبب در حمله به تومور در حمله به تومور در نتیجه درمان دارویی، تولید یا انتخاب جمعیت‌های مقاوم به دارو شکل می‌گیرد. در مورد دوم، چالش‌های ژنتیکی که از قبل وجود دارند، سبب تغییراتی در متابولیسم دارویی به شکلی می‌شوند که با دوز استاندارد، بیمار سفیت افزایش‌یافته یا حتی شدید به داروی شیمی‌درمانی یا برعکس یک کاهش پاسخ به دارو را نشان می‌دهد.

عدم موفقیت شیمی‌درمانی در درمان سرطان انسان اغلب با تولید یا انتخاب جمعیت‌های سلول توموری همراه است که مقاوم به اثرات سمی دارویی مورد نظر هستند. تومورها جمعیت‌های بسیار هتروژنوسی از سلول‌ها را دارند و در بسیاری از موارد، سلول‌های مقاوم به دارو از

در صورتی که سلول با مقاومت چند دارویی (MDR) مواجه شود، سلول‌های مقاوم به دارو مقاومت متقاطع نسبت به انواع مختلفی از عوامل ضدتوموری نظیر آنتی‌توانیدهای وینکا^۱، تریاما-اکتینوایسین^۲ و اتوپوریدین^۳ نشان می‌دهند که به نظر می‌رسد که ژن‌های *MDR* تمام اینها محصولات طبیعی هستند و یا از محصولات طبیعی مشتق می‌شوند که از نظر ساختمانی شباهتی ارتباطی ندارند. مکسیم عمل این ترکیبات به عنوان عوامل ضدتومور متفاوت است، ولی به نظر می‌رسد در برخی حوادث هسته‌ای تأثیر می‌گذارند. سلول‌های توموری با مقاومت چنددارویی (در مقایسه با سلول‌های توموری حساس به دارو) مقادیر بالایی پروتئین‌های انتقالی غشایی (گسکو پروتئین‌های *P*- و پروتئین‌های مرتبط با مقاومت چنددارویی^۴ [MRPs])، حس (۶۷۴) را بیان می‌کند که داروها را به خارج سلول منتقل می‌دهند. پمپ‌های وابسته به ATP وجود دارند و به شکل مؤثری غشیت در حل-سولی دارو را به کمتر از غشیت سخی آنها کاهش می‌دهند. پیدایش سلول‌های توموری مقاوم به دارو مشکلات بالینی جدی را به همراه دارد. هرچند، مطالعه مکسیم‌های مقاومت دارویی به میزان زیادی به شناخت ما از سلول‌های سرطانی و

شرح داد

۱. مقاومت چند دارویی (MDR)، سلول‌های مقاوم به دارو مقاومت متقاطع نسبت به انواع مختلفی از عوامل ضدتوموری نظیر آنتی‌توانیدهای وینکا^۱، تریاما-اکتینوایسین^۲ و اتوپوریدین^۳ نشان می‌دهند که به نظر می‌رسد که ژن‌های *MDR* تمام اینها محصولات طبیعی هستند و یا از محصولات طبیعی مشتق می‌شوند که از نظر ساختمانی شباهتی ارتباطی ندارند. مکسیم عمل این ترکیبات به عنوان عوامل ضدتومور متفاوت است، ولی به نظر می‌رسد در برخی حوادث هسته‌ای تأثیر می‌گذارند. سلول‌های توموری با مقاومت چنددارویی (در مقایسه با سلول‌های توموری حساس به دارو) مقادیر بالایی پروتئین‌های انتقالی غشایی (گسکو پروتئین‌های *P*- و پروتئین‌های مرتبط با مقاومت چنددارویی^۴ [MRPs])، حس (۶۷۴) را بیان می‌کند که داروها را به خارج سلول منتقل می‌دهند. پمپ‌های وابسته به ATP وجود دارند و به شکل مؤثری غشیت در حل-سولی دارو را به کمتر از غشیت سخی آنها کاهش می‌دهند. پیدایش سلول‌های توموری مقاوم به دارو مشکلات بالینی جدی را به همراه دارد. هرچند، مطالعه مکسیم‌های مقاومت دارویی به میزان زیادی به شناخت ما از سلول‌های سرطانی و

Multiple drug resistance
۱. Etoposide

2. Vinca alkaloids
6. Multidrug resistance associated proteins

3. Adriamycin

همچنین به بهترین راه طراحی پروتوکل‌های شیمی درمانی برای درمان اشکال مختلف سرطان‌ها کمک کرده است.

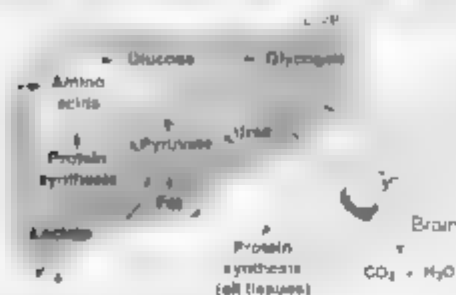
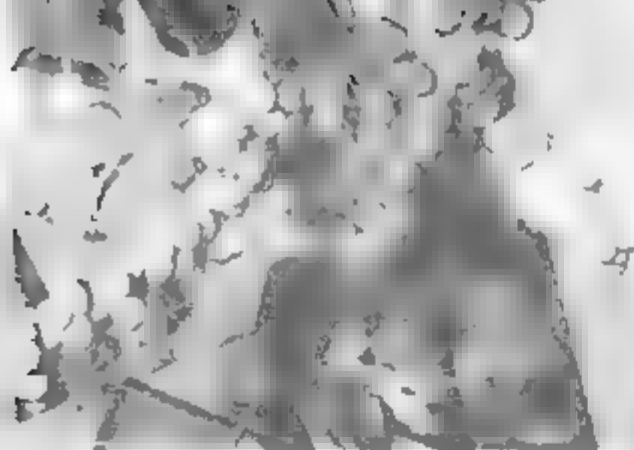
به مثال‌های مختلف زیادی می‌توان اشاره نمود که در آنها چندشکلی ژنتیکی نقش بزرگی در متابولیسم یا تغلیط کلاس‌های مختلف دارویی دارند و مستلزم محصولات ژنی متفاوت می‌باشند. در نتیجه، تنوع در پاسخ‌دهی بیماران به داروهای اختصاصی وجود دارد. به عنوان مثال، بیمارانی که آلل‌های غیروظیفه‌دار تیوپورین S-متیل ترانسفراز^۱ (TPMT) را به عنوان آریمی دارند که در متابولیسم ۶-مرکابتیوپورین نقش دارد (شکل ۳۱-۲ را ببینید)، عوارض جانبی بیشتری را در برابر دوز استاندارد ۶-مرکابتیوپورین ایجاب می‌کنند. این بیماران می‌توانند به شکل موفقیت‌آمیزی با کاهش دوز متداول 6-MP درمان شوند و با این وجود پاسخ بالینی مورد نیاز را همراه با کاهش عوارض جانبی نشان دهند. در ماکوژنومیک که یک عرصه نسبتاً جدید و سریعاً در حال پیشرفت است، امکان شناسایی ژن‌های نامرد متعدد زیاد دیگری نظیر MDR1 را با استفاده از تکنیک‌های مذکوری فراهم می‌سازد که به پزشک این امکان را می‌دهد تا به سمت پزشکی شخصی شده^۲ برود، به طوری که بتواند مصوب‌سازی دوره‌های دارویی بیماران را قبل از شروع درمان و نه بعد از دوره درمانی، انجام دهد. استفاده از فارماکوژنومیک به تنها برای درمان تعریف‌شده سرطان، بلکه همچنین برای سایر بیماری‌ها نیز کاربرد دارد.

واژه‌های کلیدی

۵-هسوربوریل-۱-پیروفسفات	N ^۶ -هورمیل-تراهیدروفلوات	اوریدین ۵'-موفسفات	گلوتامین
کربامیل فسفات سیمار	گراسین ۵' موفسفات	آسپارات	متونفرکسات
کوانورین ۵'-موفسفات	گراسین اکسیدوردوکنر	β-آلانین	۵-فلورواوراسیل
گلکسین	آدنورین ۵'-موفسفات	نوکلئورید ۵'-دی فسفات ردوکنار	آراسرین
بروشین حیدکاره	آدنورین کنار	تیوردوکنسین ردوکنار	هیدروکسی اوره
نوکلئورید ۵'-دی فسفات کنار	AMP دامار	نممدیلاب سمتاز	
نوکلئورید ۵'-موفسفات کنار	تراهیدروسیورین	سمورین ۵'-موفسفات	
PRPP آمیدونتراسفرار	ایورین ۵'-موفسفات	اسید β-آمینوایروبیوتنریک	
آدین فسفورسیورین بر سهرار	نوکلنارها	ستر NAD	
هسوکراسین-گوس	اسید اوریک	ستر FAD	
فسفورسیوریل تراسفرار	دی هیدرواوروبانت دهیدروربر	۶ نوگواس	
سندروم لیس-سپهان	اسید اوریک	۶-مرکابتیوپورین	

1 S-methyltransferase-Thiopurine

2 Personalized medicine



ارتباطات متابولیکی

۲۱-۵ هیپرگلیسمی و گلیکاسیون پروتئین

۱۱۳۳

۲-۵ دیابت قندی نوع ۲ ۱۱۵۴

۱-۷ هیپوگلیسمی و دیابت ۱۱۵۶

۲-۸ دیابت قندی نوع ۱ ۱۰۵۷

۲۱-۹ کاشکسی سرطان، ۱۱۵۸

ارتباطات بالینی

۲۱-۱ چاقی و سندروم متابولیک ۱۱۱۹

۲-۲ سوء تغذیه پروتئین کتری ۱۱۲۰

۲-۳ گرسگی ۱۱۲۱

۲-۴ غذا، هیپرگلیسمیک، هیپرسمولار ۱۱۳۲

۲۱-۱ • مقدمه ۱۱۸

۲۱-۲ • چرخه گرسگی-تغذیه ۱۱۲۰

۲-۲ • مکانیسم‌های درگیر در سوخت

متابولیسم کبدی پس از حالت خواب

بعد از غذا و گرسگی ۱۱۳۵

۲۱-۴ • ارتباطات بین بافتی در وضعیت‌های

تغذیه‌ای و هورمونی مختلف ۱۱۴۹

مفاهیم کلیدی

• گلوکوکورتیکوئید، پپتید پرئوسر و کورتیزول در حالت گرسگی فعال هستند.
• مسیرها به واسطه دسترسی به سوسترهای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، تغییر کوانتیت و القاء یا سرکوب آنزیم‌های کلیدی تنظیم می‌شوند.

• تغییرات متابولیسمی که در بیماری‌های متداول دیده می‌شوند، حاصل تغییراتی در بریهایی هستند که در حالت سیری و بافتی فعالیت می‌کنند.

• مسیرهای متابولیکی تحت کنترل معده و بیماری‌های مختلف قرار دارند.
• بافت‌های چربی و سینه‌های چربی موجود در گردش خون را برای تمامی بافت‌ها حفظ می‌کنند.

• مسیرهایی که سوخت‌های اضافی را از خون برداشت می‌کنند (گلوکوکورتیکوئید، گلیکولیز، مسیر سینه‌های چربی و پپتید) در حالت سیری فعال هستند.

• مسیرهایی که مقادیر کافی سوخت‌ها را در خون حفظ می‌کنند (گلیکوکورتیکوئید،

چاقی و سندروم متابولیک

چاقی شایع‌ترین مشکل تعدیه‌ای در ایالات متحده است. در حقیقت بیشتر جمعیت ایالات متحده یا چاق هستند و یا اضافه وزن دارند و این مشکل ممکن است در بچه‌ها حتی بیشتر باشد. این حالت یک فاکتور خطر برای ایجاد دیابت قندی، افزایش فشارخون، کارسینوم اندومتر، اوستئوآرتریت، سیروز، سنگ‌های صفراوی و بیماری‌های قلبی-عروقی است. از نظر بانسی، همراهی چهار مشخصه چاقی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و فشارخون بالا را سندروم X یا سندروم متابولیک گویند و ارتباط زیادی با میران بالای مرگ قفسی-عروقی در کشورهای غربی دارد. تشریح چاقی ساده است، یک فرد چاق بیش از کالری که می‌سوزاند، خورده است. تجمع میزان زیادی چربی در بدن به طریق دیگری ممکن نیست. سازه‌های دلائل باشاخته، کنترل عصبی خوردن کالری برای متعادل‌سازی مصرف انرژی، غیرطبیعی می‌باشد. به بدورت، چاقی ثانویه به یک ناهنجاری قابل اصلاح، نظیر کم‌کاری تیروئید یا سندروم کوشینگ، می‌باشد. حالت اخیر نتیجه افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد که سبب تجمع چربی در صورت و تنه و تحلیل اندام‌ها به همراه عدم تحمل گلوکز می‌شود. این برابری را فرض محربه بانسی، عصبه و تپیل سینه‌ها می‌دهد به گلوکز و چربی می‌باشد. با شیوع کمتر، تومورها، حوادث عروقی، یا نادر غیرطبیعی مرکز کنترل گرسنگی سیستم عصبی در هیپوتالاموس منجر به چاقی می‌شوند. هرچند، افزایش سریع در شیوع چاقی را نمی‌توان با مکانیسم‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی تشریح نمود و می‌بایست انعکاسی از تغییرات فرهنگی در تهیه و مصرف مواد غذایی به همراه کاهش فعالیت فیزیکی باشد. موش چاق (ob/ob) در دهه ۱۹۵۰ کشف و ژن معیوب مربوطه در سال ۱۹۹۴ کلون شد. این ژن ob یک پروتئین ۱۶۶ اسید آمینه‌ای ترشحی را کد می‌کند (پروتئین OB یا لپتین نیز نامیده می‌شود) که در بافت چربی ذخیره شده و در خون قابل جستجو است. موش‌های ob ob یک جفت بی‌معنی در این ژن دارند و لپتینی تولید نمی‌کنند. در موش‌ها سبب افزایش تولید انرژی و کاهش خوردن همراه با کاهش قابل توجه وزن بدن است. در موش‌ها سبب می‌شود که چاقی در جنس نر به دلیل حجم بدن و مصرف انرژی صورت گیرد. لپتین همچنین سبب کاهش اشتها و کاهش مصرف انرژی صوری می‌شود. افراد چاق عموماً ژن‌های معیوب ob را ندارند و در حقیقت مقادیر بیشتر لپتین را دارند. این موضوع مطرح می‌نماید که سیستم عصبی آنها نسبت به لپتین حساس نیست؛ این حالت مشابه مقاومت به انسولین در بسیاری از بیماران دیابتی می‌باشد.

در شایع‌ترین نوع چاقی، تعداد سلول‌های چربی افزایش نمی‌یابند، ولی با تپاندن تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها در آنها، بزرگتر می‌شوند. در صورتی که چاقی

فصل از بلوغ ایجاد شود، ممکن است تعداد سلول‌های چربی نیز افزایش یابد. در این حالت، هیپرلازی (افزایش تعداد سلول) و هیپرتروفی (افزایش اندازه سلول) به بزرگی چاقی کمک می‌کنند. چاقی مردان بیشتر در چربی داخل شکم (تحت عنوان احشایی) متمرکز است، در حالی که در خانم‌ها چاقی بیشتر در ران می‌باشد. الگوی مردانه که با سبب بالای محیط کمر به ران مشخص می‌شود، ارتباط بیشتری با بیماری قلبی-کرونی نارس دارد. به علاوه، به نظر می‌رسد یافت چربی احشایی به سرکوب لیپولیز توسط انسولین مقاوم‌تر هستند و سایرین آراساری اسیدهای چرب به داخل ورید مات ممکن است با توانایی نسبی در سرکوب تولید کبدی گلوکز در چاقی و دیابت نوع ۲ مرتبط باشد (ارتباطات بالینی ۴-۱۵ و ۶-۲۱ را ببینید). چهار مدل موزن چاقی ۱- موزن خورده، با فریس مصرف کالری می‌باشد. در مدل ۲ به معنی کنترل رژیم غذایی است، زیرا حتی فعالیت شدید بطور دوییدن تنها منجر به مصرف کمتر ۱۰۰ در هر دقیقه فعالیت می‌شود. لذا یک دو یک ساعته (احتمالاً ۵-۶ مایل) انرژی را مصرف می‌کند که در حدود ده عدد سبب می‌شود. مدل ۳- موزن خورده، به معنی می‌باشد که کم‌تر غذا را داده‌اند و در موزن خود می‌بمانند. علاقه‌هایی به رژیم‌های کم‌کالری، به همراه رژیم‌های کم‌کالری و کم‌کالری وجود دارد که می‌تواند رژیم آنکیتز نامیده می‌شود. این رژیم غذایی سبب کاهش مصرف کربوهیدرات به میرانی می‌شود که برای ایجاد کنونی کافی است. با پیشرفت کاهش وزن، کربوهیدرات دوباره داده شده تا وزن ثابت شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در مقایسه با محدودیت کالری استاندارد، این راهکار در کاهش وزن مؤثرتر و در کاهش میزان تری‌گلیسرید بدون افزایش LDL کلسترول بهتر می‌باشد. با استفاده از رژیم‌های غذایی پروتئین-بالا و کربوهیدرات-پایین نیز اثرات مفید بر روی مدیریت وزن، مقادیر تری‌گلیسرید، مقادیر کلسترول و فشارخون حاصل شده است.

در افرادی که تلاش برای کاهش وزن دارند، متأسفانه کاهش خوردن انرژی با کاهش تولید تری‌گلیسرید و کاهش سرعت متابولیسم پایه همراه می‌شود. لذا اساس بیوشیمیایی برای این شکایت عمومی وجود دارد که افزایش وزن به مراتب ساده‌تر از کاهش وزن است. چیزی که بیشتر دیده می‌شود این است که حدود ۹۵٪ افرادی که میزان قابل توجهی وزن را از دست داده‌اند، ظرف یک سال دوباره آن را به دست می‌آورند. اکثر بیمارانی که به شکل موفقیت‌آمیزی وزن خود را کاهش داده‌اند، فعالیت طولانی را برای دوره طولانی داشته‌اند و روزانه خود را وزن کرده‌اند (شاید یا پاسخ عصبی نامناسب به پیام‌های سیری مقابله می‌کند).



گرسبگی

گرسنگی منجر به سندرومی تحت عنوان ماراسموس می شود. ماراسموس کسهای یاریشه یونانی به معنی «تحلیل رفتن» است این بیماری بیشتر در کودکان زیر یک سال دیده می شود. در کشورهای در حال توسعه، گرفتن رودرس اطفال از شیر مادر، یک علت معمول ایجاد این سندروم است. این موضوع ممکن است به دلیل حاملگی سریع، تمایل مادر برای برگشت به کار، یا استفاده از شیرخشک بیش از حد و رقیق (برای افزایش زمان مصرف شیرخشک گران) باشد. این عمل موجب مصرف ناکافی کالری و همچنین پروتئین می شود. به علاوه، در صورت عدم استفاده از آب و روش های ایمن تهیه شیرخشک، احتمال دارد اسهال و سوء جذب به وجود آید.

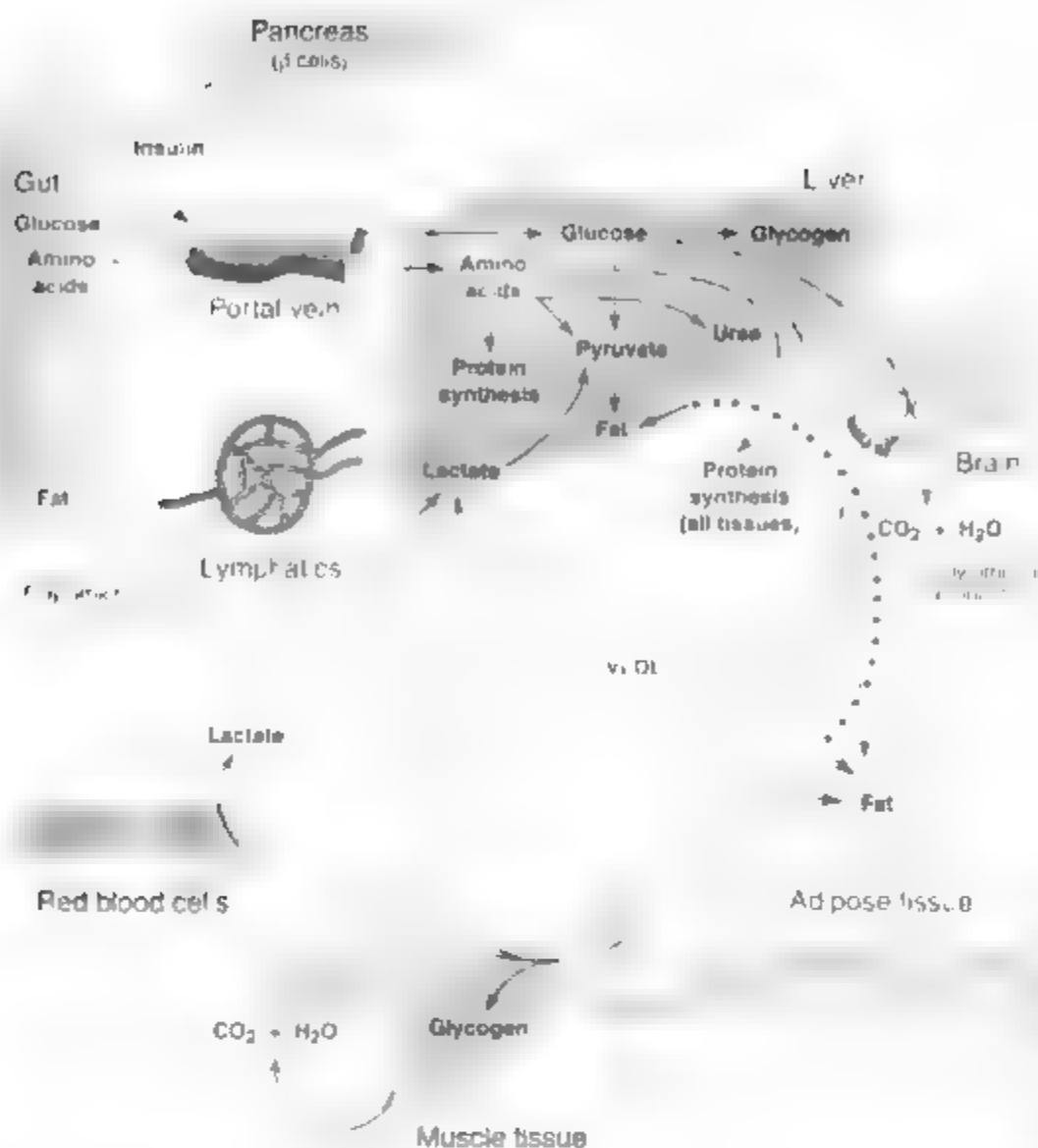
برخلاف کوآشیورکور (ارتباط بالینی ۲-۲۱)، چربی زیربوستی، بزرگی کبد و کبد چرب در مازاسموس وجود ندارد، زیرا چربی برای تولید انرژی به حرکت درآمده و عصبه به طور موقتی اسیدهای آمینه را برای ستر گلوکز و پروتئین های کبدی فراهم می کند. معادیر انسولین پایی به کبد اجازه اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید اجسام کتونی برای بافت های دیگر را می دهد. به این ترتیب، ذخایر برای و پایش تحده شده و دد اثر گرسنگی می میرد. در اغلب موارد، عیب صبر مرگ عمومی است زیرا کدک قرار صعب است که نمی تواند سرره کند. بالعین می توانند به دلیل بیماری هایی که مانع بلع می شوند (سرطان گلو یا مری)، کاهش توانایی روده در جذب مواد غذایی (بیماری سلیاک یا بیماری کرون)، یا تداخل با دسترسی به غذا (سکته یا روال عقلی)، دچار مازاسموس شوند. هزاران نفر ساکن Warsaw Ghetto طی جنگ جهانی دوم در اثر گرسنگی مردند. مطالعاتی که توسط پزشکان یهودی در Gettcho انجام شد، نشان داد در عیاب عفونت شدید، مرگ زمانی حادث می شود که دیگر سوسترهای گلوکوز و ...

اثر تجزیه عضله نمی‌توانند تولید شوند.
 یک ماه‌جاری مرتبط ولی بسیار شایع. کاشکسی سرطان می‌باشد که
 به دلیل بی‌اشتهایی (و بنابراین گرسنگی) و تحلیل بدن می‌باشد. حالت
 اخیر از این نظر متفاوت از گرسنگی ماده است که در آن عضله اسکلتی
 از دست نمی‌رود و برای تأمین نیازهای انرژی هم از عضله و هم از چربی
 استفاده می‌گردد (ارتباط بالینی ۹-۲۱ را ببینید).

مصنوعات محارمه شده بر این حیوانات مشاهده‌های متشکک‌های مصدح می‌شده که
حتی موث نسبت به جنس ماده. مدت و مدت سیرین نسبت به عرصه حسی
گرسنگی دارد. معاینه فیزیکی معاینه بالینی بازمانده‌های کمپ‌های POW
و پیمان جنگ جهانی دوم نشان می‌دهند که این موضوع در انسان نیز
صادق است. زنان معمولاً کوچکتر هستند و سرعت متابولیسم پایه کمتری
نسبت به مردان دارند و به همین دلیل نیازمند غذای کمتری در هر روز
می‌باشند به علاوه، طی دوره‌های متعدد قحطی، فشارهای انتخاب تکاملی
برای بقا مطمئناً در زنان بیشتر از مردان بوده است. در مورد بیشتر گونه‌ها
به این دلیل که موث‌های متعددی می‌تواند با یک ماده جمع‌آوری کند
ضی در این روش‌های علمی به مدرسه نمی‌باشد. به مدرسه -
بچه‌ها برای عدا رقت می‌کنند. طی دوره‌های طولانی کمبود مواد غذایی،
بقا مردان نسبت به بقا زنان اهمیت کمتری داشته است. لذا احتمالاً
ژن‌هایی انتخاب شده‌اند که به زنان مقاومت بیشتری در برابر گرسنگی
می‌دهند. این ادعا توسط این یافته مورد حمایت قرار می‌گیرد که مبتکدیری‌های
جداشده از حیوانات آزمایشگاهی مؤث بسیار بیشتر نسبت به مردان
مربوط به جنس مذکر تمیز یافته هستند و این موضوع در ماس - می
مربوط به فسفریلاسیون اکسیداتیو آشکارتر می‌باشد.

می شوند. شیلمیکرون های حاوی تری آسیل گلیسرول توسط سلول های اپی تلیال روده به داخل مجاری لنفاطیک ترشح می شوند. لنفاطیک ها به داخل مجرای توراسیک تخلیه شده که خود شیلمیکرون ها را به ورید ساب کلاوین (تحت ترقوه ای) و از آنجا به بقه بدن نحویل می دهد.

در کبد، گلوکز غذایی می‌تواند طی گلیکولیز به گلیکوزن، یا در مسیر گلیکولیز به پیرووات و لاکتات تبدیل شده و یا می‌تواند در مسیر پنتوز فسفات مصرف شده و NADPH را برای فرایندهای بیوسنتتیک تولید کند. پیرووات می‌تواند به استیل - کوآ اکسید شود که به بونه خود می‌تواند به تری‌آسیل گلیسرول تبدیل و یا توسط چرخه TCA به CO_2 و آب اکسید شود.



شکل ۲۱-۲ ذخیره‌سازی گلوکز، اسیدهای آمینه و چربی
 توسط بافت‌های مختلف در حالت خوب، تعدیه‌شد
 شیلومیکرون‌ها (نقاط کم‌رنگ، پررنگ) توسط لیپوپروتئین‌ها
 موجود در بافت چربی و عضله اسکلتی به بافت‌ده
 سیمونیکون بافت‌ده تبدیل می‌شوند در VLDL به
 کم‌رنگ کوچک) توسط لیپوپروتئین‌ها موجود در همان بافت
 به درات LDL (نشان داده شده‌اند) تبدیل می‌شوند.

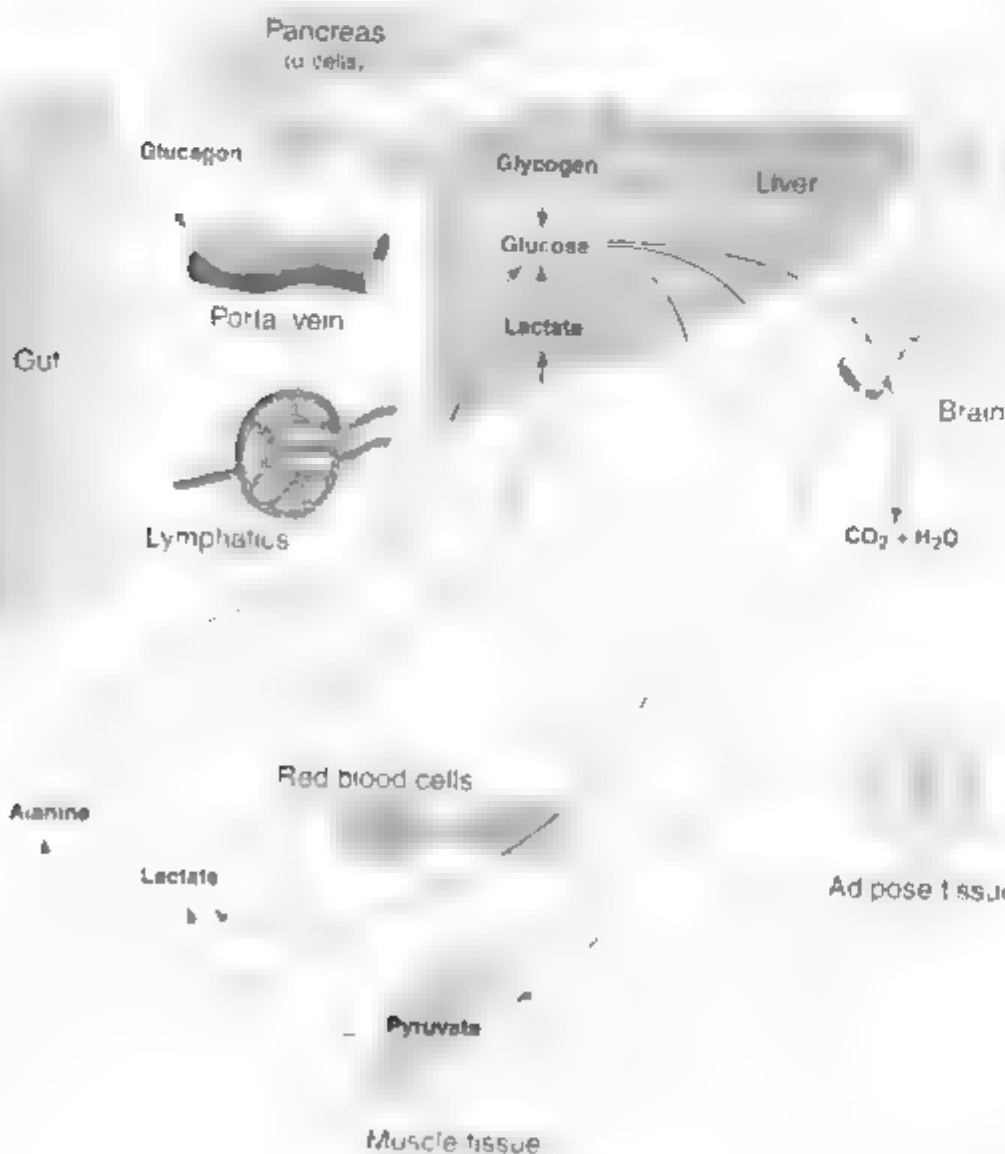
گردد. بیشتر گلوکز غذایی از کبد عبور کرده و در اختیار اعصاب دیگر، شامل معز که وابستگی تقریباً کاملی به گلوکز برای تولید ATP دارد، گلبول‌های قرمز و مدولای کلیه که تنها قادر به انجام گلیکولیز هستند، و بافت چربی که اساساً آن را به بحث گلیسرولی تری‌آسیل-گلیسرول تبدیل می‌کند، قرار داده می‌شود. عضله نیز از گلوکز برای تبدیل آن به گلیکوزن برای استفاده از آن در مسیر گلیکولیز و چرخه TCA استفاده می‌کند. لاکتات و پیرووات حاصل از گلیکولیز در بافت‌های دیگر توسط کبد برداشت و به CO₂ اکسیده می‌شود و یا به تری‌آسیل گلیسرول تبدیل می‌گردد. در حالت خوب-تعدیه‌شده، کبد از گلوکز استفاده می‌کند و گلوکونئوز را انجام نمی‌دهد. لذا در این حالت چرخه گری مختل می‌گردد که تبدیل گلوکز به لاکتات در بافت‌های محیطی و به دنبال آن تبدیل لاکتات به گلوکز در کبد می‌باشد. سلول‌های روده برخی اسیدهای آمینه غذایی را به عنوان منبع غذایی مورد استفاده قرار می‌دهند، ولی بیشتر آن را برای انتشار در بدن وارد ورید باب می‌کند. کبد مقداری از اسیدهای آمینه جذب‌شده را از خون ورید باب برداشت می‌کند (شکل ۲-۲۱)، ولی

بیشتر آن از کبد رد می‌شود. این موضوع به‌خصوص در مورد اسیدهای آمینه ضروری مهم است که برای سنتز پروتئین در تمامی سلول‌ها مورد نیاز می‌باشند. کبد اسیدهای آمینه را متابولیزه می‌کند، ولی میران K_m پایین آنزیم‌های شارژکننده tRNA، سنتز پروتئین در زمان وجود اسیدهای آمینه را تصمیم می‌کند. اسیدهای آمینه اضافی را می‌توان به‌طور کامل به CO_2 ، اوره و آب اکسیده کرد و یا ترکیبات واسطه می‌توانند به مصرف لیپوزنز برسند. اسیدهای آمینه‌ای که از کبد فرار می‌کنند، صرف سنتز پروتئین در بافت‌های دیگر می‌شوند. تری‌آسیل‌گلیسرول غذایی به‌صورت ذرات شیلومیکرون وارد گردش خون می‌شود (ص ۱۴۰۲) که در ادامه تحت تأثیر لیپوپروتئین لیپازی قرار می‌گیرند که به سطح سلول‌های اندوتلیال مجرای مویرگ‌های موجود در بافت‌های مختلف، به‌خصوص بافت چربی، متصل هستند (شکل ۲-۲۱). این لیپاز قسمت بزرگی، ولی نه تمامی، از تری‌آسیل‌گلیسرول موجود - سیمو-کریون‌ها - هیدرولیز می‌کند. اسیدهای چرب رها شده توسط سلول‌های چربی برداشت، مجدداً با گلیسرول ۳- فسفات (حاصل از گلوکز در مسیر گلیکولیز) استریفیه شده - باند تری‌آسیل‌گلیسرول نموده و به شکل قطرات چربی در داخل سلول‌های چربی ذخیره گردید. باقیمانده‌های شیلومیکرون حاصل از هضم توسط لیپوپروتئین لیپاز، توسط کبد از گردش خون برداشت می‌شوند. تری‌آسیل‌گلیسرول‌های موجود در باقیمانده‌ها توسط لیپاز - ۱، ۲، ۳ می‌تواند به‌سرعت اسیدهای چرب رها شده دوباره با گلیسرول ۳- فسفات حاصل - سلول‌ها و گلوکز ستریل شده و تولید تری‌آسیل‌گلیسرول می‌کند. تری‌آسیل‌گلیسرول حاصل از چربی غذایی که به این طریق تولید شده است به همراه میران کمتری - ۱، ۲ - گلیسرول حاصل از سنتز از ابتدا از گلوکز و اسیدهای آمینه، به شکل ذرات لیپوپروتئین - چگالی - پایین (VLDL) بسته‌بندی شده و به‌داخل خون آزاد می‌شوند (شکل ۲-۲۱) همانند ذرات شیلومیکرون، ذرات VLDL تحت اثر لیپوپروتئین لیپاز قرار گرفته و تولید اسیدهای چربی می‌کنند که می‌توانند برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول و ذخیره‌سازی آنها به صورت قطرات چربی در بافت چربی به مصرف برسند. به دلیل محتوای بالای چربی رژیم غذایی انسان، بیشتر تری‌آسیل‌گلیسرول بافت چربی انسان از رژیم غذایی و نه لیپوزنز از کبد تولید می‌شود.

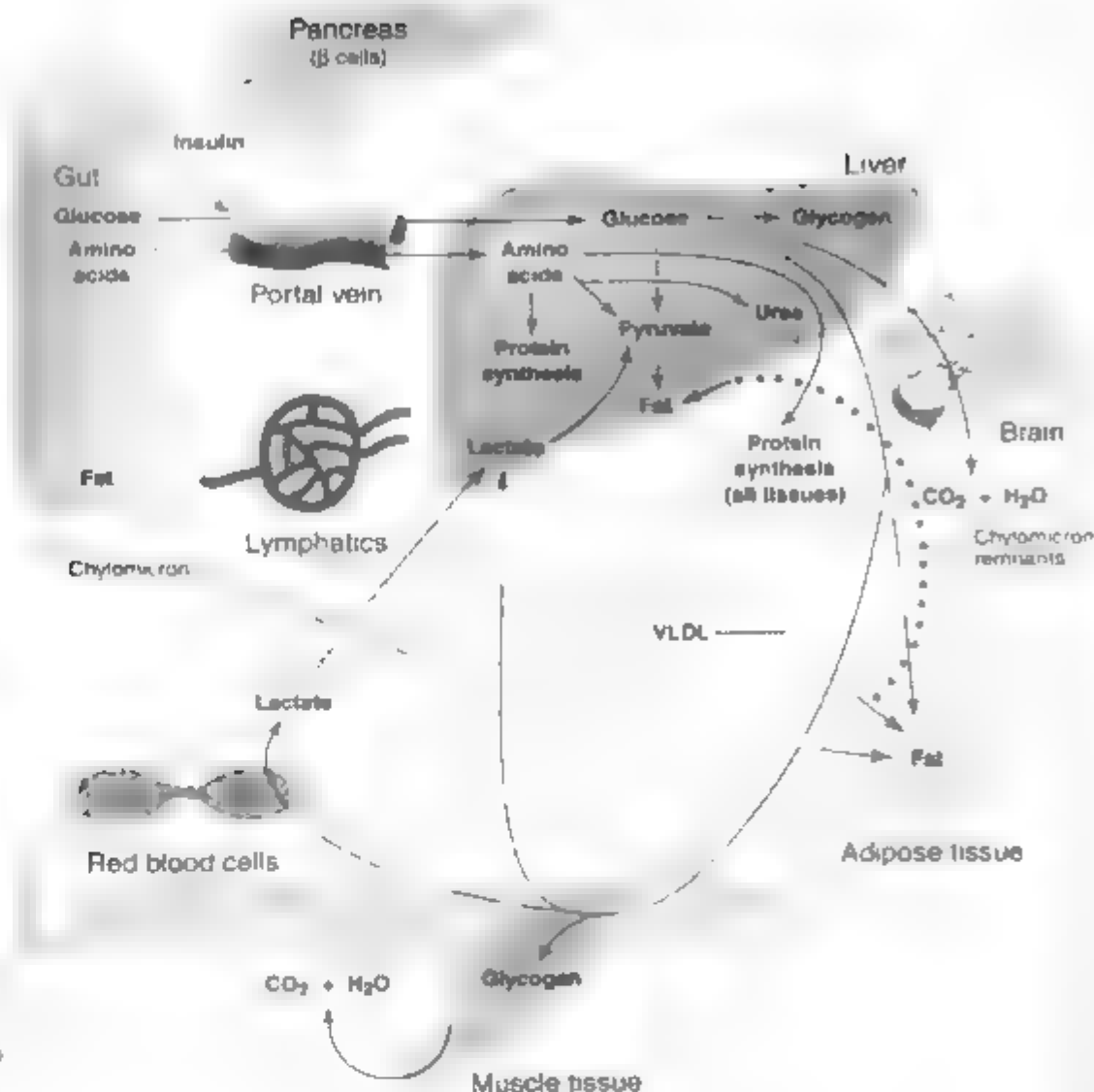
سلول‌های β پانکراس حساسیت بالایی نسبت به ورود گلوکز و اسیدهای آمینه در حین تغذیه شده دارند. بعد از ورود گلوکز به داخل سلول β ، اکسیداسیون آن منجر به عریض میران ATP و به‌دستال آن بسته‌شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP می‌شود که سلول را دپولاریزه نموده و با افزایش کلسیم داخل سلولی منجر به آزادسازی انسولین می‌گردد. سلول‌های β انسولین را در هنگام و بعد از خوردن آزاد می‌کنند که برای متابولیسم این مواد غذایی توسط کبد، عضله و بافت چربی لازم است. جزئیات بیشتر نقش انسولین در چرخه گرسنگی - تغذیه شده در قسمت ۲-۲۱ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

در ابتدای حالت ناشتایی، گلوکوکورتیکوئید خون را حفظ می‌کند. طی مراحل ابتدایی، گلوکز خون، به گلیکوژن تبدیل می‌شود. پس از آن، لاکتات، پروتئین و آلانین، از اکسیداسیون و ستر اسید چرب منحرف شده و به سمت تولید گلوکز می‌روند تا چرخه کُری را کامل کنند. چرخه آلانین نیز اهمیت پیدا می‌کند که طی آن کربن و نیترژن به شکل لاکتات به کبد برگردانده می‌شود. شکل ۳۳-۱۵

حالت ناشتایی بنابر به گلوکوکورتیکوئید از اسیدهای آمینه و گلیسرول دارد. به دلیل اینکه هیچ سوخت غذایی وارد روده نمی‌شود و ۱۲-۱۰ ساعت بعد از ناشتایی گلیکوژن کبدی کمی وجود دارد. شکل ۳۳-۲۱. پس از آن، به گلوکوکورتیکوئید کبدی، ستر لاکتات، گلیسرول، لاکتات، می‌سازد. چرخه‌های کُری و لاکتات به هم می‌پیوندند، می‌سازند و لاکتات کربن و نیترژن به کبد می‌سازند. چرخه‌های کُری و لاکتات به هم می‌پیوندند و لاکتات ستر می‌شود، تنها چرخه کُری گلوکز می‌شود که توسط بافت‌های مختص به لاکتات



شکل ۳-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌های اصلی در ابتدایی حالت ناشتایی.

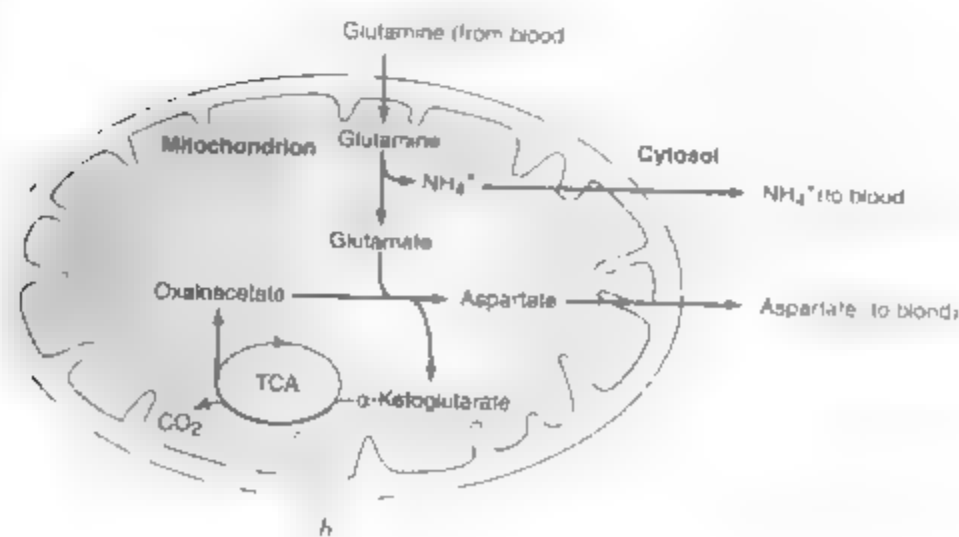
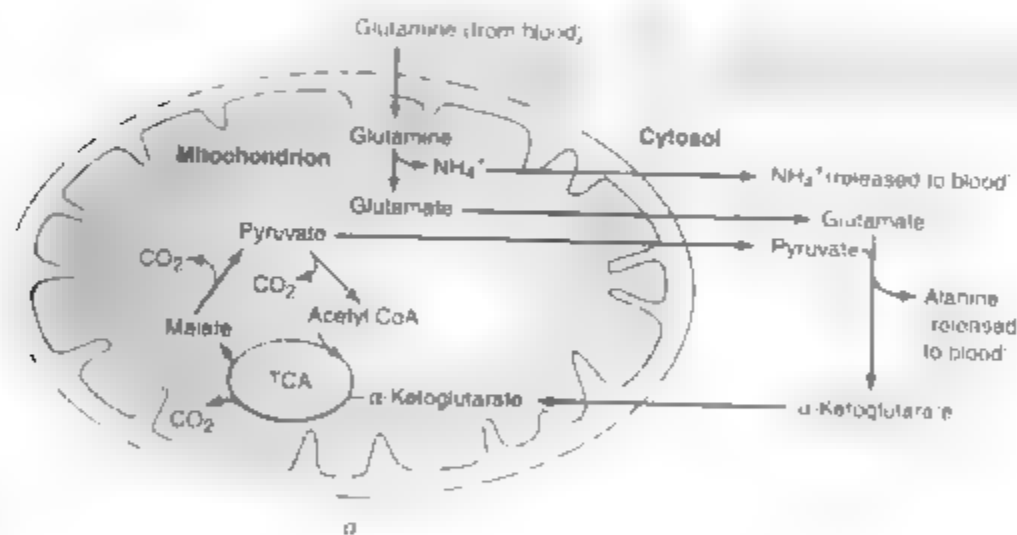


شکل ۲۱-۴ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌های اصلی در حالت ناشتایی.

و آلانین تبدیل می‌گردد. این چرخه‌ها به شکل مؤثری انرژی را از اکسیداسیون اسید چرب کبد به بافت‌های محیطی انتقال می‌دهد که نمی‌توانند تری‌آسیل گلیسرول را اکسیده کنند. معرکلوکز را به‌طور کامل به CO_2 و آب اکسیده می‌کند. لذا در حالت ناشتایی، ستر خالص گلوکز از منابع دیگر کربن ضروری است. اسیدهای چرب نمی‌توانند به مصرف ستر گلوکز برسند، زیرا هیچ مسیری برای تبدیل استیل کوآ (ترکیب دوکربنه حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب)، به گلوکز وجود ندارد. گلیسرول که محصول فرعی لیپولیز در بافت چربی است، سوسترای مهمی برای ستر گلوکز می‌باشد. پروتئین‌ها در سلول‌های عضلانی تجزیه شده و بیشتر اسیدهای آمینه آنها به‌طور نسبی اکسیده می‌شوند. از میان اسیدهای آمینه، آلانین و گلوتامین به‌میرن بیشتری آزاد می‌شوند. اکثر اسیدهای آمینه دیگر بیشتر به ترکیبات وسطی (پرووات و α -کتوگوتارات) متابولیزه می‌شوند که می‌توانند آلانین و گلوتامین تولید کنند. اسیدهای آمینه شاخه‌دار منابع اصلی نیتروژن برای تولید آلانین و گلوتامین در عضله هستند. α -کتو اسیدهای شاخه‌دار حاصل از ترانس‌آمیناسیون تاحدودی به داخل

گردش خون آزاد شده تا توسط کبد برداشت شوند؛ کبد از α -کتو اسید ولین تولید گلوکز، از لوسین تولید اجسام کتون و از ایزولوسین تولید هم گلوکز و هم اجسام کتونی می‌کند. قسمتی از گلوتامین آزاد شده از عضله، توسط اپی تلیوم روده، لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها مصرف می‌شود. گلوتامین سوخت مهمی برای سلول‌های روده و لنفوسیت‌ها است که تکثیر سریع دارند و بنابراین نیازمند سنتز پیریمیدین‌ها و پورین‌ها هستند. طی این فرایند، گلوتامین به گلوتامات تبدیل شده که خود در حضور پیرووات ترانس‌آمینا شده و تولید α -کتوگلوئارات و آلانین می‌کند. در چرخه TCA، α -کتوگلوئارات به ملات تبدیل شده که به نوبه خود توسط آنزیم مالیک به پیرووات تبدیل می‌شود که برای تولید آلانین توسط سلول‌های روده‌ای مورد نیاز است. این مسیر را گلوتامینولیز گویند، زیر گلوتامین تنها به صورت نسبی اکسیده می‌شود (شکل ۵-۲۱). لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها نیز از گلوتامینولیز که محصول انتهایی اصلی آن آپارات می‌باشد، برای رفع قسمت بزرگی از نیازهای انرژی خود استفاده می‌کنند (شکل ۵-۲۱b).

سر کبک د کبد طی ناشتایی ارتباط نزدیکی با سنتز اوره دارد. اکثر اسیدهای آمینه می‌توانند نیتروژن آمینوی خود را طی ترانس مینسیون به α -کتوگلوئارات داده و تولید



شکل ۵-۲۱ کاتابولیسم گلوتامین توسط سلول‌های دارای تقسیم سریع. (a) آنتروسیت‌ها (b) لنفوسیت‌ها

گلوتامات و یک α -کتو اسید جدید کنند که اغلب صرف ستر گلوکز می شود. گلوتامات دو شکل نیتروژن مورد نیاز برای ستر اوره را فراهم می سازد: آمونیاک از طریق دامیناسیون اکسیداتیو توسط گلوتامات دهیدروژناز و آسپاراتات از طریق ترانس آمیناسیون اگزالواستات توسط آسپاراتات آمینوترانسفراز. مخاط روده یکی از منابع مهم آمونیاک و پیش سارهای اوری تین نظیر سینرولین است (در قسمت ۴-۲۱ با جزئیات شرح داده می شود).

به دلیل آن که طی ناشتایی میزان انسولین خون کم است، لیپولیز در بافت چربی به میزان زیادی افزایش یافته و میزان اسیدهای چرب خون را بالا می برد که توسط بسیاری از بافت ها به عنوان سوخت ترجیحی نسبت به گلوکز مصرف می شوند. در قلب و عضله، اکسیداسیون اسیدهای چرب مانع گلیکولیز و اکسیداسیون پیرووات می شود. در کبد، اکسیداسیون اسیدهای چرب بیشتر ATP مورد نیاز گلوکونئوز را فراهم می کند. مقدار بسیاری کمی از استیل کوا حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب، به طور کامل اکسیده می شود. در عوض، بیشتر آن در میتوکندری های موجود در سلول های کبدی به اجسام کتنی تبدیل می گردد. اجسام کتنی (استوئات و β -هیدروکسی بوتیرات) به داخل خون آزاد شده و به عنوان مشعی از انرژی برای بسیاری از بافت ها عمل می کنند. همانند اسیدهای چرب، بسیاری از بافت ها اجسام کتنی را به گلوکز ترجیح می دهند. اسیدهای چرب توسط مغز اکسیده نمی شوند، زیرا عبور آنها از سد خونی-مغزی ضعیف است. وقتی میزان اجسام کتنی خون به قدر کافی بالا باشد، وارد مغز شده و به عنوان سوخت جایگزین مصرف می شود. هر چند این سوخت نمی تواند به طور کامل جایگزین نیاز مغز به گلوکز شود. اجسام کتنی همچنین ممکن است پروتئولیز و اکسیداسیون اسیدهای آمینه شاخه دار را در عضله کاهش داده و آزادسازی آلانین را پایین بیاورند. این موضوع مانع تحلیل عضلاتی شده و میزان گلوکز تولیدی در کبد را کاهش می دهد. تا زمانی که میزان اجسام کتنی به واسطه اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد بالا نگه داشته شود، نیاز کمتری به گلوکز، اسیدهای آمینه گلوکونئوزیک و تجزیه بافت پروتئینی عضله می باشد.

این موضوع ممکن است به این دلیل باشد که تا زمانی که میزان گلوکز خون به اندازه کافی بالا است که آزادسازی انسولین از پانکراس را تا حدودی تحریک کند، انسولین آنقدر بالا باقی می ماند که پروتئولیز عضلاتی را سرکوب می کند. ارتباط کاری بین کبد، عضله و بافت چربی در فراهم سازی گلوکز برای مغز در شکل ۴-۲۱ نشان داده شده است. کبد گلوکز را ستر می کند؛ در این راستا برای گلوکونئوز کندی، عضله و روده سوسترای (آلانین) را تأمین می کند و بافت چربی ATP را (از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد) فراهم می سازد. این همکاری بین بافت های اصلی وابسته به مقادیر مناسب هورمون ها در گردش خون می باشد. میزان گلوکز در حالت ناشتایی پایین تر است که ترشح انسولین را کاهش داده و برعکس سبب آزادسازی گلوکاگون از پانکراس و اپی نفرین از قسمت مرکزی آدرنال می شود. ناشتایی همچنین تولید تری گلیسیرولین از تیروزین را کاهش می دهد که

شکل فعال هورمون تیروئیدی است. این موضوع سبب کاهش تا ۲۵٪ نیاز روزانه به انرژی می‌شود. این پاسخ برای بقاء مفید است، ولی کاهش وزن را نسبت به افزایش وزن، محتمل‌تر می‌کند (ارتباط بالینی ۱-۲۱ را ببینید).

در ابتدای حالت معده محدود گلیکوژن با مسیر غیرمستقیم تولید می‌شود. تری‌آسیل‌گلیسرول به همان صورت شرح داده شده برای حالت خوب-تعذیه شده، متابولیزه می‌گردد. برعکس، برداشت کبدی گلوکز ضعیف بوده و در واقع بعد از گذشت چند ساعت از تعذیه، کبد در وضعیت گلوکزیک باقی می‌ماند. هرچند، به جای فراهم‌سازی گلوکز خون، گلوکونئوز کبدی تولید گلوکز ۶- فسفات برای مسیر گلیکوژنز می‌کند. این به معنی آن است که بعد از ناشتایی، گلیکوژن کبدی به واسطه سنتز مستقیم از گلوکز خون کاملاً پُر نمی‌شود. در عوض، گلوکز در بافت‌های محیطی به لاکتات کاتابولیزه می‌شود که در کبد از طریق گلوکونئوز به گلیکوژن تبدیل می‌گردد که غیرمستقیم است.

Glycogen



گلیکوژن در اسیدهای آمینه‌ای که از روده مدفوع به بخش مهمی در فرسش می‌گردد، کبدی از طریق مسیر غیرمستقیم دارد. بعد از کاهش سرعت سنتز گلیکوژن، گلیکوژن کبدی از طریق سنتز مستقیم از گلوکز خون حفظ می‌گردد.

تعامل‌های متابولیکی مهم بین اعضا

اپی‌تلیوم روده گلوتامین را به سیتروئین تبدیل می‌کند (شکل ۶-۲۱)؛ روده تنها بافتی است که گلوتامات ردوکتاز وابسته به ATP را بیان می‌کند که برای این تبدیل لازم است.



روده همچنین آرژنین غذایی را به سیتروئین تبدیل می‌کند. سیتروئینی که از روده آزاد می‌شود، از کبد عبور کرده و در کلیه به آرژنین تبدیل می‌شود که خود می‌تواند به کراتینین تبدیل و به داخل خون راه‌گردد. این مسیر می‌تواند به عبور برخی کاهش‌آرسان‌ها در ریه و آموباک به داخل خون ورید باب در نظر گرفت که هر دو سبب تحریک سنتز اووه می‌شوند. این موضوع ممکن است به خصوص تحت شرایط مصرف کم پروتئین مهم باشد. به علاوه، در شرایط بیماری روده کوچک (مثل برداشت روده کوچک یا بیماری سیاک)، سیتروئین مسع بهتری برای آرژنین است ولی ممکن است در هنگام نارسایی کلیوی مصرف شود که از آرژنین برای تولید اورنی‌تین استفاده می‌کند که سبب افزایش ظرفیت ستر اووه در



شکل ۶-۲۱ عملکرد روده و کلیه در ستر آرژینین و گلوتامین. مخفف‌ها: Cit سیتروئین، Arg آرژینین، Asp آسپارات، Glu گلوتامین، Glu گلوتمات، NO اکسید نیتریک، Gly گلیسین، Orn اوریتین و SAM-S-آدوریل میتوین.

هنگام افزایش مصرف پروتئین می‌گردد که به شکل غیر قابل برگشتی انرژی تین را به گلوتامات تبدیل می‌کند.



مخليه اورني تين با اين مسير مانع سنتز اوره مي شود. پراساري معجله اورني تين كاملاً وابسته به يك منبع ارژين است. لذا سنتز اوره در كبد وابسته به سيترولين و ارژيني است كه به ترتيب توسط روده و كلييه توليد مي شوند. ارژينين همچنين توسط بسياري از سلول ها براي توليد اكسيد نيتريك (NO) مصرف مي شود (شكل ۶-۲۱) گيسمين ترانس آمينيداز (GTA) از ارژينين و گيسمين توليد گوايدينواستات مي كند (ص ۱۰۵۶). GTA عالباً در كورنكس كلييه، پانكراس، و كبد وجود دارد. بعد از متيلاسيون با استفاده از S-آدنوزيل متيونين (SAM) به عنوان دهنده متيل، كراتين توليد مي شود. اين از نظر كمّي مهمترين كاربرد SAM است. روزانه يك تا دو گرم كراتين سنتز مي شود. سپس كراتين به ساير بافت ها انتقال داده شده و در عضله تجمع مي يابد كه در عضله بعد از فسفريلاسيون به كراتين فسفات، به عنوان مخزن بالاي-انرژي عملي مي كند. اين تركيب به طور غيرآنزيمي به كراتيني نين تبديل مي شود كه بعد از ورود به گردش خون، توسط كلييه برداشت مي شود. از نظر باليني، دفع دراري كراتيني نين هم معياري از توده عصلائي و هم عمكرد كليه مي باشد.

گلوتاتیون (GSH) در سم‌زدایی پراکسیدهایی که در داخل بدن تولید شده‌اند و ترکیبات شیمیایی خارجی اهمیت دارد (ص ۱۰۵۷). کبد محل اصلی سنتز GSH از گلوتامات، سیستین و گلیسین است (شکل ۷۷-۱۹ را ببینید). این سنتز به واسطه دسترسی به سیستین محدود می‌گردد. سیستین پلاسمایی به خوبی توسط کبد برداشت نمی‌شود؛ کبد از متیونین غنی ص مسیر سنتز سیستین (ص ۱۰۳۴)، برای تولید سیستین استفاده می‌کند. GSH کندی به داخل گردش خون و صفر - سطح می‌شود کبد مقدار قابل توجهی از GSH پلاسمایی را برداشت می‌کند. سلول‌های روده ممکن است قادر به برداشت گلوبوبیوس باشند که همراه با صفر به داخل مجرای روده ترشح شده است و بسیاری گلوبوتیون به داخل پلاسما در حالات تغذیه‌شده و ناشتایی یکسان بوده که منبع پایداری از این ترکیب و اجزاء اسید آمینه‌ای آن، به خصوص سیستین، را برای اکثر بافت‌های بدن فراهم می‌کند. کارنی‌تین از ریشه‌های لیزیل موجود در پروتئین‌های مختلف تولید می‌شود که با استفاده از N-SAM-متیله شده و تولید ریشه‌های تری‌متیل‌لیزیل می‌کند (شکل ۷-۲۱ و ص ۱۰۵۵). در هنگام تخریب این پروتئین‌ها، تری‌متیل‌لیزین آزاد می‌شود. در ادامه این ترکیب هیدروکسیله و سپس تجزیه می‌شود که نتیجه آن آزادسازی گلیسین و ۷-بوتیروئتانین



شکل ۷-۲۱ کلیه و کبد کارنی‌تین را برای سایر بافت‌ها فراهم می‌کند. مخفف‌ها: (TML) ریشه‌های تری‌متیل‌لیزیل موجود در منکوب‌های پروتئین، TML تری‌متیل‌لیزین آزاد



هیپرگلیسمی و گلیکاسیون پروتئین

گلیکاسیون آنزیم‌ها سبب تغییر فعالیت، حلالیت و حساسیت آنها نسبت به تخریب می‌شود. در مورد هموگلوبین A_{1c}، گلیکاسیون به واسطه یک واکنش غیر برگشت‌پذیر بین گلوکز و ولین انتهای آمینوی زنجیر B رخ می‌دهد. یک بار شیف بین کربن آلدئیدی گلوکز و گروه آمینوی آزاد ولین تشکیل می‌شود که به دنبال یک نوآوری ملکولی به ۱-داکسی فروکتوز متصل به ولین تبدیل می‌گردد. این واکنش به واسطه میزان بالای گلوکز انجام شده و پروتئین حاصل که هموگلوبین A_{1c} نامیده می‌شود، معیار خوبی از میزان بالابودن غلظت گلوکز خون بیمار طی چند هفته گذشته می‌باشد. غلظت هموگلوبین A_{1c} در افراد دیابتی کنترل‌شده افزایش می‌یابد و در بیمارانی که گلوکز آنها به خوبی کنترل می‌شود، پایین است.

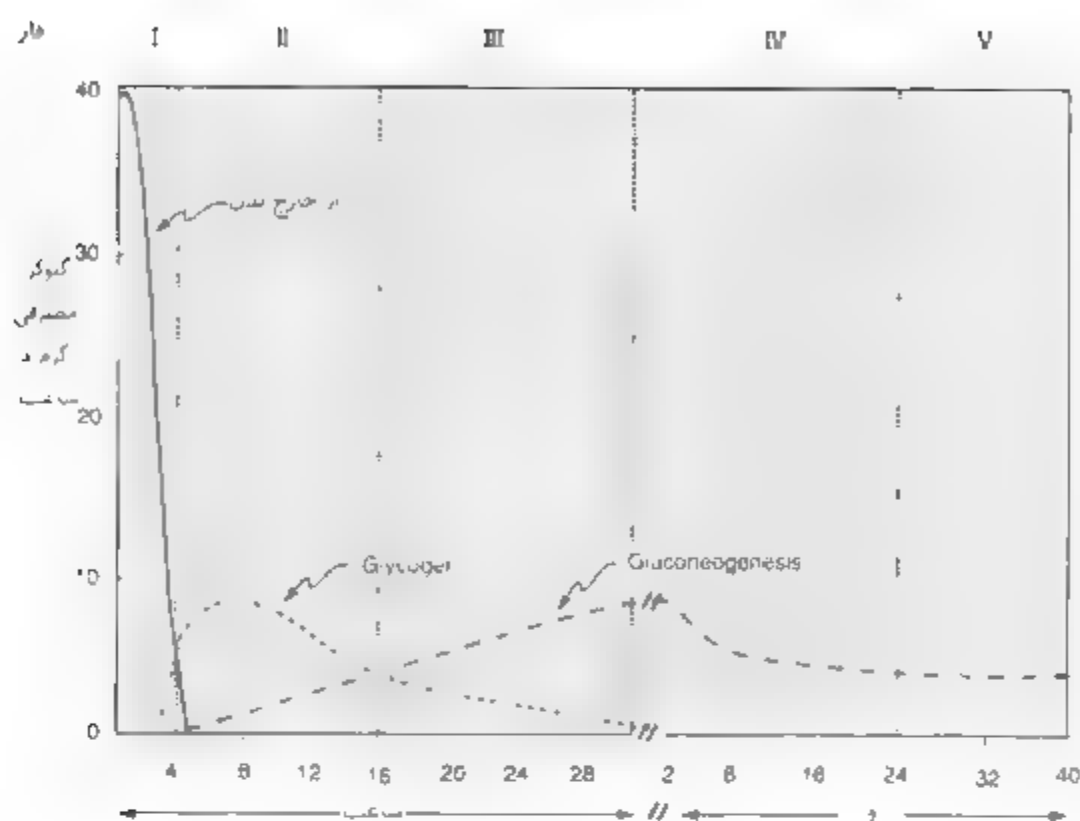
گلیکاسیون پروتئین‌ها ممکن است در ایجاد مشکلات پزشکی، برای مثال بیماری کرونری قلب، رینیوپاتی، نوروپاتی، آب مروارید و نوروپاتی، افراد دیابتی نقش داشته باشند (ارتباطات بالینی ۴-۱۵ و ۶-۲۱ را ببینید). افزایش گلیکاسیون پروتئین‌های عدسی ممکن است در ایجاد آب مروارید دیابتی نقش داشته باشد. کلسترول، تری‌گلیسرید و سایر پروتئین‌های

ماتریکس می‌توانند گلیکته شوند که همراه با تغییراتی در خود-همایش و اتصال سایر ملکول‌های ماتریکسی می‌باشد. محصولات انتهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) موجود در گردش خون، گیرنده‌های اختصاصی (گیرنده‌های مربوط به AGE [RAGE]) دارند که از طریق آنها واکنش‌های انتهایی را تحریک می‌کنند. احتمال دارد که پدیده‌های مرتبط با RAGE، زمینه‌ساز مشکلات پزشکی دیابتی‌ها باشند که در بالا به آنها اشاره شد. برای پیشگیری از مشکلات دیابتی‌ها، ترکیباتی تحت بررسی قرار دارند که تولید AGEs را مهار می‌کنند (برای مثال، آمینوگوانیدین) و یا مسدودکننده RAGE هستند. سایر ناهنجاری‌های متابولیکی مثل مشکلات دیابتی‌ها، شامل فعال‌سازی استرس کبازها (از طریق افزایش میزان دی‌آسپیل‌گلیسرول و سرامید) و فعال‌سازی مسیر هگزوکیناز می‌باشند. این ناهنجاری‌ها با تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن در میتوکندری‌ها به واسطه گلوکز ارتباط دارند، لذا احتمالات جدیدی برای اقدامات درمانی جهت پیشگیری از این مشکلات به وجود آمده است.

می‌کند. در حالی که افراد گرسنه نسبت پایین انسولین به گلوکاگون را دارند که سبب تحریک گلیکونئولیز، لیپولیز، کتوژنز، پروتئولیز و گلوکونئوژنز می‌شود.

پنج فاز هومئوستاز گلوکز

شکل ۸-۲۱ کار کاهیل^۱ و همکارانش را بر روی افراد چاقی نشان می‌دهد که برای کاهش وزن دچار گرسنگی طولانی-مدت شدند. این شکل اثرات گرسنگی بر هومئوستاز گلوکز را نشان می‌دهد و به طور ساختگی به پنج فاز تقسیم می‌شود. فاز I (احالت خوب-تغذیه شده گویند که در آن گلوکز توسط کربوهیدرات غذایی فراهم می‌شود. بعد از اتمام این منبع، گلیکوزبستر کندی گلوکز خوب، طی فاز II حفظ می‌کند. زمانی که منبع گلوکز شروع به کاهش نمود، گلوکونئوژنز کبدی از لاکتات، گلیسرول، و آلانین به شکل رو به افزایشی مهم می‌شود تا این که در فاز III گلوکونئوژنز به منبع اصلی گلوکز خون تبدیل شود. این تغییرات ظرف ۲۰ ساعت یا در همین حدود بعد از ناشتایی رخ می‌دهند که خود بستگی به میزان تغذیه قبل از ناشتایی، میزان گلیکونئوژن کبدی موجود و نوع فعالیت فیزیکی در طی حالت ناشتایی دارد. به دنبال چند روز ناشتایی، فاز IV شروع می‌شود که طی آن وابستگی



فاز	مصرف گلوکز	تولید گلوکز	وضعیت گلوکز
I	کم	کم	پایین
II	گلیکوژن، گلوکونئوژنز	همه به غیر از کبد	گلوکز
III	گلیکوژن، گلوکونئوژنز	همه به غیر از کبد	گلوکز
IV	گلیکوژن، گلوکونئوژنز، گلیکولیز	مهر گلیکوژنهای فرور خونی، مدولای میزان کم توسط غده	گلوکز اجسام کتونی
V	گلیکوژن، گلوکونئوژنز، گلیکولیز	مهر با سرعت پایین، گلیکوژنهای فرور خونی، مدولای کلیه	اجسام کتونی، گلوکز

شکل ۸-۲۱ پنج فاز هومئوستاز گلوکز

به گلوکونئوژنز کاهش می‌یابد. طی این مدت، اجسام کتونی آنقدر تجمع یافته‌اند که وارد مغز شوند و مقداری از نیاز انرژی آن را برطرف کنند. طی این فاز، گلوکونئوژنز کلیوی نیز مهم می‌شود. فاز V بعد از گرسنگی بسیار طولانی در افراد فوق‌العاده چاق رخ می‌دهد که در آن وابستگی به گلوکونئوژنز حتی کمتر می‌گردد. در این فاز، انرژی مورد نیاز تقریباً تمامی

داشت‌ها به میزان زیادی توسط اکسیداسیون اسیدهای چرب یا اجسام کتون‌ی تأمین می‌شود. تا زمانی که غلظت اجسام کتون‌ی بالا است و میزان گلوکز حفظ می‌شود، احتمالاً به دلیل وجود مقادیر کم انسولینی که هنوز توسط پانکراس تولید می‌شود، پروتئولیز قدری محدود شده و بدین ترتیب پروتئین‌های عضلانی و آیزیم‌ها حفظ می‌شوند. این حالت تا زمانی ادامه می‌یابد که تمامی چربی مصرف شده و میزان اجسام کتون‌ی کاهش یابد. بعد از این که تمامی چربی مصرف شد، بدن مجبور به استفاده از پروتئین عضلانی برای حفظ گلوکز خون می‌باشد. قبل از اتمام آنها، فرد می‌میرد (ارتباط بالینی ۳-۲۱ را ببینید)

۳-۲۱ • مکانیسم‌های درگیر در سویچ متابولیسم کبدی بین حالات خوب-تغذیه‌شده و گرسنگی

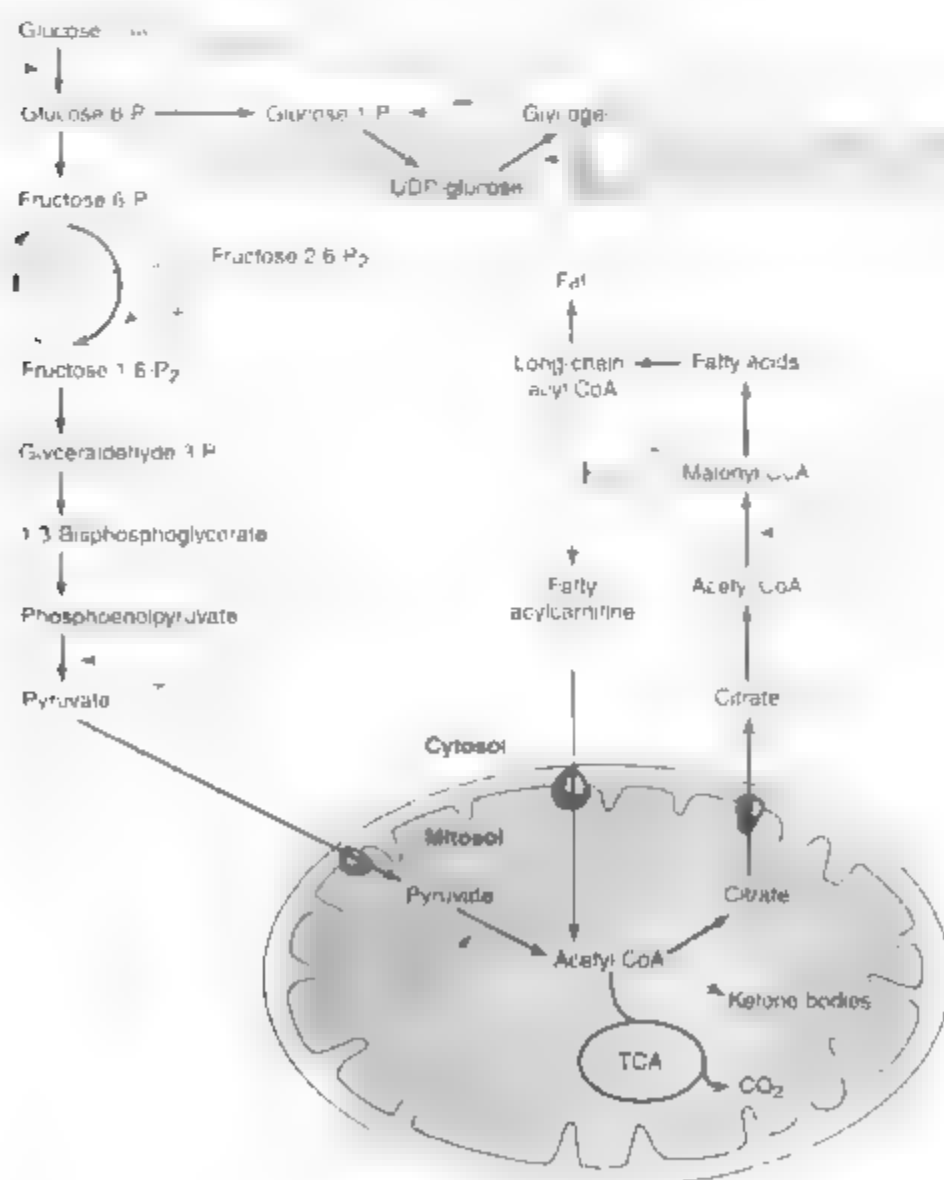
کبد فردی که به‌خوبی تغذیه‌شده است، به‌طور فعال گلیکوژن و تری‌آسیل‌گلیسرول را سنتز می‌کند؛ این کبد گلیکوژنیک، گلیکولیتیک و لیپوژنیک است. برعکس، کبد فرد ناشتا گلیکوژنولیتیک، گلوکونوژنیک، کتوژنیک و پروتئولیتیک است. راهکار مورد استفاده، ذخیره-سری‌کاری در هنگام دسترسی به غذا به حرکت درآوردن بدن در حالت تغذیه‌شده می‌باشد. کبد با استفاده از مکانیسم‌های تنظیمی مختلفی بین این دو وضعیت متابولیکی عملاً معکوس تغییر می‌کند. این مکانیسم‌ها شامل وجود منبع سوخت و کتوژن‌های بی‌نسبت، غیر کربوهیدرات و لقا-سرکوب آیزیم‌ها می‌باشد.

دسترسی به سوخت‌ها، بسیاری از مسیرهای متابولیکی را کنترل می‌کند. اغلب به این مکانیسم‌ها کتولی توجه نمی‌شود. هرچند، غلظت اسیدهای چرب موجود در خون که وارد کبد می‌شوند، یکی از عوامل اصلی تعیین‌کننده سرعت کتوژنز می‌باشد. سنتز گلوکز توسط کبد تحت تأثیر سرعت جریان سوسترهای گلوکونوژنیک به کبد قرار دارد. تحویل اسیدهای آمینه به کبد در دیات‌ها، به دلیل پروتئولیز تسریع‌شده تا کنترل‌شده، گلوکونوژنز را تحریک نموده و هیپرگلیسمی را تشدید می‌کند. از طرف دیگر، ناتوانی در تأمین مقدار کافی سوسترهای گلوکونوژنیک برای کبد، برخی انواع هیپوگلیسمی‌ها، نظیر حالتی که در حاملگی یا گرسنگی پیشرفته دیده می‌شود، و توجه می‌کند. سنتز اوره نیز تحت نظارت سوخت و در دسترس سوخت‌ها قرار دارد. سوخت‌ها در روده جذب می‌شوند و به کبد می‌رسند. کبد می‌تواند سوخت را برای سنتز اوره مورد استفاده قرار می‌گیرد. روده سیتروکس را آزاد می‌کند که پیش‌ساز متابولیکی اورنی‌تین است و قبلاً به آن اشاره شده است. محزون بزرگتر اورنی‌تین، اجازه افزایش سنتز اوره بعد از خوردن یک غذای غنی از پروتئین را می‌دهد. نبود پروتئین، میزان تولید اوره کاهش می‌یابد.

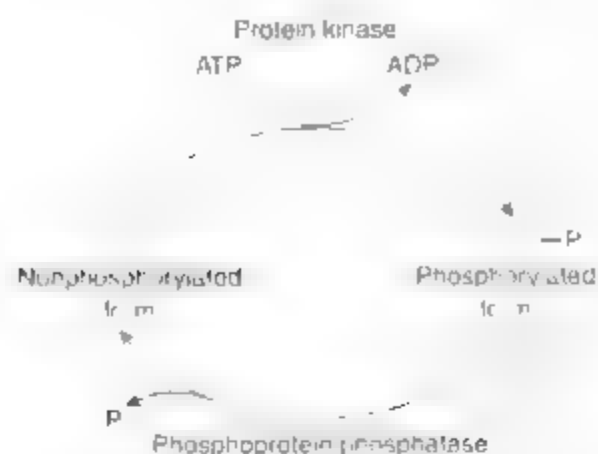
می‌توان نتیجه گرفت که منبع سوسترها یک عامل تعیین‌کننده اصلی سرعت انجام تمامی فرایندهای متابولیکی در بدن می‌باشد. هرچند، تنوع در منبع سوسترها به تنهایی برای

ایجاد تغییرات برجسته متابولیکی کافی نمی باشد که می بایست طی چرخه گرسنگی-تغذیه رخ دهد. نیاز به تنظیم ظریف تر مسیرها می باشد.

افکتورهای آلوستریک، آدرم های کلبدی را تنظیم می کنند اشکال ۹-۲۱ و ۱۰-۲۱ اثرات افکتورهای آلوستریک را در کبد به ترتیب در حالت خوب-تغذیه شده و گرسنگی خلاصه کرده اند. همان طور که در شکل ۹-۲۱ نشان داده شده است، گلوکز فعال کننده گلوکوکیناز (به طور غیرمستقیم از طریق جابه جایی آن از هسته به سیتوپلاسم؛ ص ۸۲۱) است و به این طریق میب تسریع در فسفریلاسیون گلوکز می شود. گلوکز همچنین به طور غیرمستقیم گلیکوزل فسفریلاز را غیرفعال و گلیکوزل ستاز را فعال می کند که نتیجه آن مهار تجزیه و تسریع ستر گلیکوزل می باشد. فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات یا فعال سازی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و مهار فروکتور ۶،۱-بیس فسفاتاز سبب تحریک گلیکولیز، مهار گلیکولیز می گردد فروکتور ۶،۱-بیس فسفات سبب فعال سازی پیرووات کیناز و به موجب آن تحریک گلیکولیز می شود، و پیرووات کمپلکس پیرووات



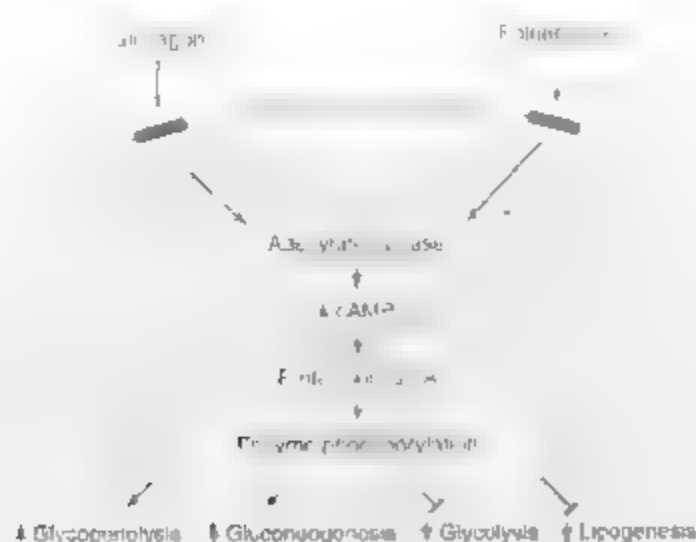
شکل ۹-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی توسط افکتورهای آلوستریک در حالت خوب-تغذیه شده.



شکل ۲۱-۱۲ تنظیم فعالیت آنزیم‌های کلیدی به طریق تغییر کووالانسه. سمبل‌های \square و \odot به ترتیب حالت غیرفسفریله و فسفریله آنزیم را نشان می‌دهند.

تغییر کووالانسه، آنزیم‌های کلیدی را تنظیم می‌کند

فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها به طریق تغییر کووالانسه، به خصوص با فسفریلاسیون ریشه‌های سرین و ترئونین، تغییر داده می‌شود (شکل ۱۲-۲۱ و ص ۵۶۱). برخی نکات مهم مربوط به تنظیم توسط این نوع کنترل عبارتند از: (۱) برخی آنزیم‌ها توسط پروتئین کینازهایی بر روی یک یا چند ریشه سرین یا ترئونین فسفریله می‌شوند که خود در معرض تنظیم قرار دارند؛ (۲) فسفریلاسیون آنزیم‌ها توسط فسفوترانسفرازهای مختلف انجام می‌شود که خود تحت تنظیم قرار دارند؛ (۳) وضعیت فسفریلاسیون بر روی فعالیت کاتالیتیکی آنزیم‌ها تأثیر دارد؛ (۴) برخی از آنزیم‌ها در حالت دفسفریله و بقیه در حالت فسفریله فعال هستند؛ (۵) cAMP از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز A (پروتئین کیناز وابسته به cAMP) پیام فسفریلاسیون آنزیم‌های متعددی را صادر می‌کند (شکل ۱۳-۲۱)؛ (۶) گلوکاگون و آگونیست‌های α -آدرنرژیک^۱ از طریق افزایش cAMP سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌شوند (شکل ۱۳-۲۱)؛ (۷) AMP نیز از طریق فعال‌سازی AMPK، پیام فسفریلاسیون بسیاری از آنزیم‌ها را صادر می‌کند (شکل ۱۴-۲۱). (۸) استرس (کار زیادی) بر روی یک سلول که سبب تخلیه انرژی می‌شود، غنطت AMP را افزایش داده و AMPK را فعال می‌کند (شکل ۱۴-۲۱)؛ (۹) انسولین از طریق فعال‌سازی فسفوترانسفرازها، سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز A و AMPK می‌کند؛ (۱۰) در حالت جدید، به دلیل نسبت بالای انسولین به گلوکاگون و مقادیر پایین cAMP و AMP، سبب فعال‌سازی متابولیکی دفسفریله می‌باشند؛ (۱۱) در حالت گرمسگی به دلیل نسبت پایین انسولین به گلوکاگون و افزایش میزان cAMP، آنزیم‌های متابولیکی در حالت فسفریله می‌باشند (شکل ۱۳-۲۱).



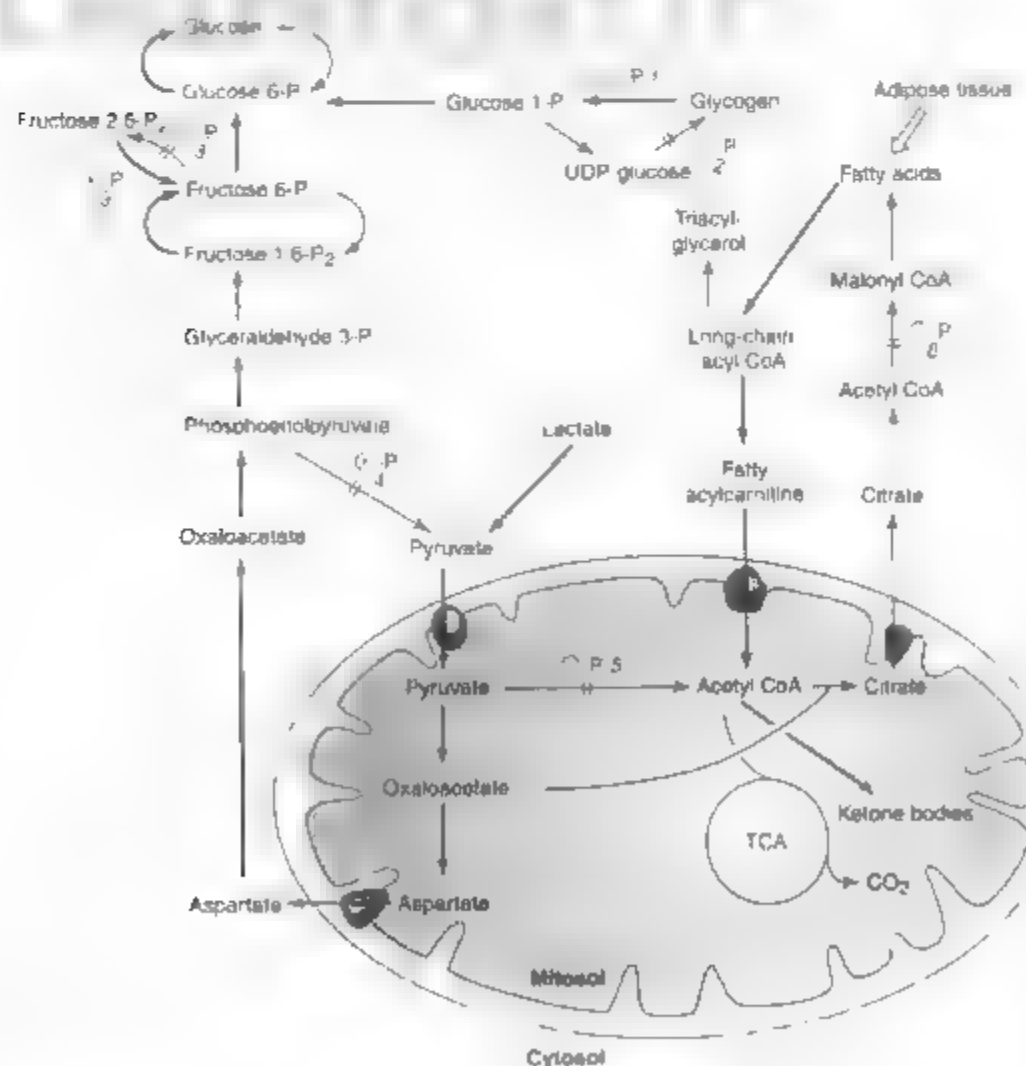
شکل ۲۱-۱۳ در کبد، گلوکاگون و اپی‌نفرین گلیکو-ژنولیز و گلوکونوژنز را تحریک و گلیکولیز و لیپوژنز را مهار می‌کنند.

۱. آگونیست‌های آدرنرژیک صحیح است، صفحه ۸۶۹ را ببینید. مترجم

گلوکاگون پایین می‌باشد که منجر به کاهش میزان cAMP در کبد می‌شود. در نتیجه، کاهش فعالیت پروتئین کیناز A و افزایش فعالیت فسفوپروتئین فسفاتاز منجر به القاء وضعیت دفسفرینه تریم هاسی گلیکولرب سسار، گلیکولرب فسفریلار، فسفریلار کیناز، ۶-فسفوفروکتوز-۲-کیناز / فروکتوز ۲، ۶-بیس فسفاتاز، پیرووات کیناز و استیل-کوآ کربوکسیلاز می‌شود که تحت تنظیم تعبیر کووالان در کبد قرار دارند.

۱- وجود سکه کمپدکس پیرووات دهیدروژناز توسط پروتئین کیناز A تنصیه نمی‌شود، وضعیت فسفریلاسیون آن مواری با آنزیم‌های مشخص شده در شکل ۱۵-۲۱ تغییر می‌کند، زیرا فعالیت پیرووات دهیدروژناز کیناز در حالت خوب-تغذیه شده پایین می‌باشد. گلیکولرب سساز، ۶-فسفوفروکتوز-۲-کیناز، پیرووات کیناز، پیرووات دهیدروژناز و استیل-کوآ کربوکسیلاز در حالت دفسفرینه فعال هستند، در حالی که گلیکولرب فسفریلار، فسفریلار کیناز (در شکل ۱۵-۲۱ مشخص نشده است) و فروکتوز ۲، ۶-بیس فسفاتاز همگی غیرفعال هستند. به واسطه حالت دفسفرینه این آنزیم‌ها، در کبد حیوانی که به خوبی بعدیه شده است، گلیکولرب، گلیکولرب و لیپوزن بسیار مساعد بوده، در حالی که مسیرهای مخالف (گلیکولربولیز، گلوکونئوزنر و کتوزنر) مهار شده می‌باشند.

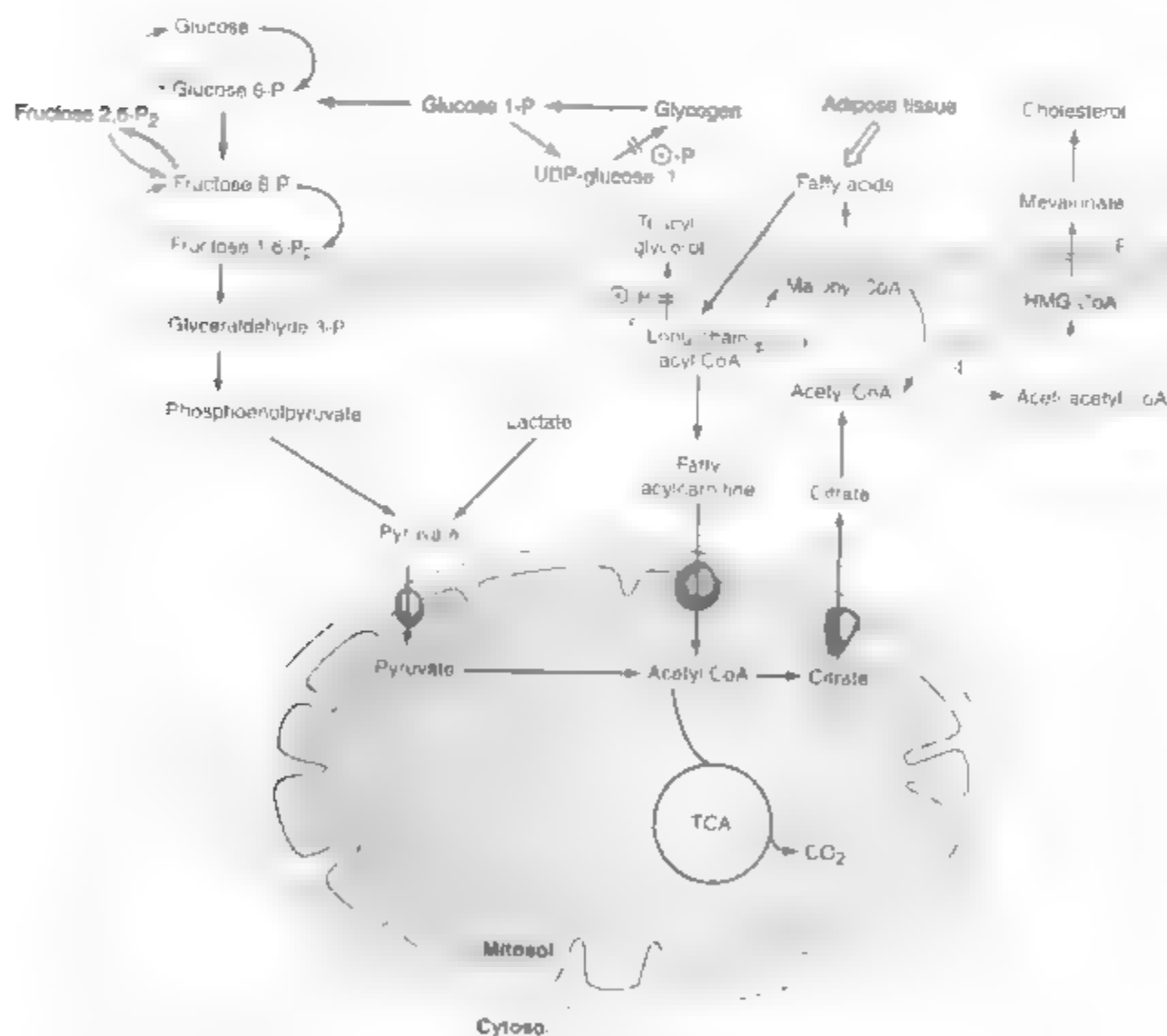
همان‌طور که در شکل ۱۶-۲۱ نشان داده شده است، آنزیم‌های کبدی که در معرض



شکل ۱۶-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی به طریق تغییر کووالان در حالت ناشتا. حالت فسفرینه با P نشان داده شده است. اعداد اشاره به آنزیم‌های موجود در شکل ۱۵-۲۱ دارند

تغییر کووالان قرار دارند، همگی در حیوان ناشتا به طور نسبی فسفریله هستند. میزان آنسولین خون پایین ولی میزان گلوکاگون بالا است که نتیجه آن افزایش cAMP در کبد می باشد. این افزایش منجر به فعال سازی پروتئین کیناز A و غیرفعال سازی فسفوپروتئین فسفاتاز می شود. اثر خالص، شدت بالاتر فسفریلاسیون آنزیم های تنظیمی نسبت به حالت خوب-تعدیه شده می باشد. در سبجه فسفریلاسیون، سه آنزیم (گلیکوزن فسفریلاز، فسفریلاز کیناز و فروکتور ۶،۲- فسفاتاز) فعال می شوند. تمامی آنزیم های دیگری که در معرض تغییر کووالان قرار دارند، غیرفعال می گردند. در نتیجه، گلیکوزنولیز، گلوکونئوژنز و کتوزیز علت شده و گلیکوزنتر، گلیکولیز و لیپوژنر خاموش می شوند.

همانطور که در اشکال ۱۴-۲۱ و ۱۷-۲۱ خلاصه شده است، آنزیم های متابولیکی به واسطه فسفریلاسیون از طریق پروتئین کیناز فعال شونده توسط AMP (AMPK) نیز



شکل ۱۷-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی توسط فسفریلاسیون به واسطه AMPK در هنگام محرومیت از انرژی حالت فسفریله با P- نشان داده شده است. آنزیم هایی که توسط AMPK فسفریله می شوند عبارتند از (۱) گلیکوزن سنتاز، (۲) گلیسرول ۳ فسفات آسیل ترانسفراز (۳) استئین-کوآ کریوکسیلاز، (۴) مالونیل کوآ کریوکسیلاز، و (۵) ۳- هیدروکسی ۳- متیل گلوئاریل-کوآ (HMG-CoA) ردوکتاز

بسیار می شود. AMPK با افزایش غلظت AMP فعال می شود که خود تحت سطح وضعیت انرژی سلول قرار دارد. تحت شرایط درخواست بالای انرژی که ATP را کاهش و بنابراین AMP را افزایش می دهند، AMPK مسیرهای متابولیکی را خاموش می کند که ATP را مصرف نموده و مسیرهای کاتابولیکی را فعال می سازد که تولیدکننده ATP هستند. همان طور که در شکل ۱۷-۲۱ نشان داده شده است، AMPK مستز اسیدهای چرب را با فسفریلاسیون استیل-کوآ کربوکسیلاز، مستز تری آسیل گلیسرول را با فسفریلاسیون گلیسرول ۳- فسفات آسیل ترانسفراز، مستز کلترویل را با فسفریلاسیون ۳- هیدروکسی ۳- متیل گلوئاریل-کوآ ردوکتاز، و مستز گلیکوژن را با فسفریلاسیون گلیکوژن مستاز مهار می کند. AMPK همچنین مستز پروتئین را با فسفریلاسیون، جزء مسیر mTOR (هدف رایامایسین پستانداران) مهار می کند (نشان داده نشده است) که خود فعال کننده ترجمه mRNA است. راهکار به حداقل رساندن مصرف ATP توسط تمامی مسیرهایی است فعالیت آنها برای بقا سلول ضروری نیست. در همین زمان، AMPK تولید ATP توسط اکسیداسیون اسیدهای چرب را به واسطه کاهش غلظت مالونیل-کوآ افزایش می دهد که خود یک مهارکننده آلوستریکی قوی کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ می باشد (ص ۹۳۳). این اثر تنظیمی از طریق غیرفعال سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز و فعال سازی مالونیل-کوآ دکرپوکسیلاز توسط AMPK به حد می رسد.

فشاری بر بدن به سبب غذا خوردن به حاد تر - گاهی بعد از مساج می رسد - در حالت خوب - تعدیه شده، پیرووات کبد، کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، استیل-کوآ کربوکسیلاز و لیپاز حساس به هورمون (در کبد وجود ندارد) در بافت چربی دفسفریله می شوند. در این حالت، سه انزیم ابتدایی فعال شده در حالی که لیپاز حساس به هورمون غیرفعال می شود. میزان بالای انسولین در گردش خون و غلظت پایین CAMP در بافت چربی، عوامل اصلی تعیین وضعیت فسفریلاسیون این انزیم ها هستند که لیپوژنز را در حالت خوب - تعدیه - شده مساعدت می کند. در هنگام ناشتایی، کاهش میزان انسولین و افزایش اپی نفرین، به واسطه فسفریلاسیون این انزیم ها، منحصر به خاموش سازی لیپوژنز و فعال سازی لیپولیز می شود. به این طریق، بافت چربی از یک بافت ذخیره کننده چربی به یک منبع اسیدهای چرب برای اکسیداسیون در سایر بافت ها و گلیسرول برای گلیکوژنوز در کبد تبدیل می شود. تغییر کووالان آنزیم ها در عضله اسکلتی نیز در چرخه گرسنگی - تعدیه مهم می باشد. گلیکوژن مستاز، گلیکوژن فسفریلاز، کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، استیل-کوآ کربوکسیلاز و مالونیل-کوآ دکرپوکسیلاز در حالت تعدیه شده، دفسفریله می شوند. این تغییر همراه با اثر تحریکی انسولین بر روی برداشت گلوکز از طریق انتقال دهنده گلوکز ۴ (GLUT4)، مسجری به افزایش برداشت گلوکز، مستز گلیکوژن و اکسیداسیون کامل توسط عضله اسکلتی می شود. افزایش مالونیل-کوآ که نتیجه ترکیبی از استیل-کوآ کربوکسیلاز فعال و

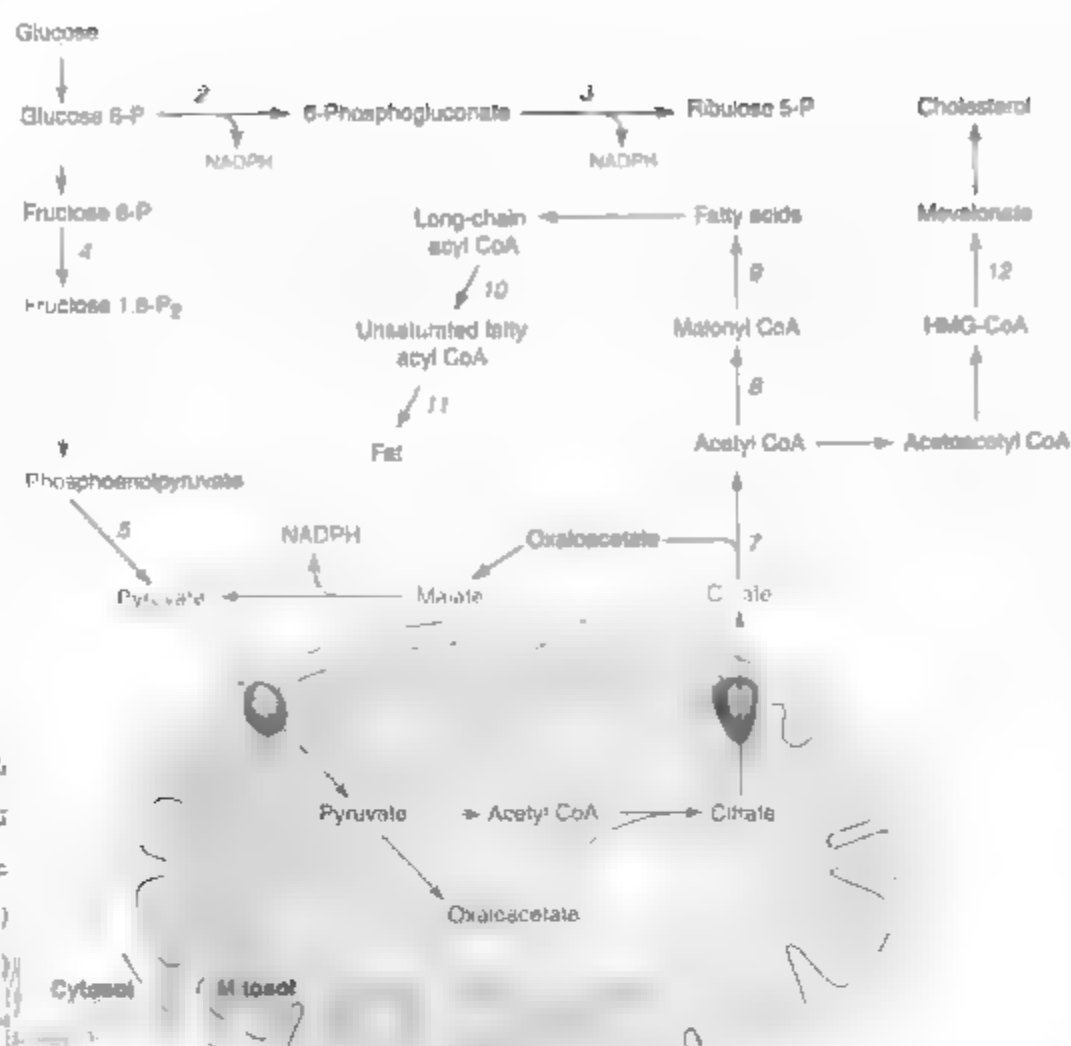
مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز غیرفعال می‌باشد، اکسیداسیون اسیدهای چرب را در سطح کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ محدود می‌کند. در هنگام ناشتایی، حیطه گلوکز، لاکتات، آلانین و پرووات برای بقا حیاتی است. بافت‌هایی از بدن که قابلیت استفاده از سوخت‌های دیگر را دارند، به صورت ثابت استفاده از گلوکز و ترکیبات سه‌کربنه ی را قطع می‌کنند که باعث استفاده در ستر گلوکز را دارند. افزایش دسترسی به اسیدهای چرب و فعالیت آنزیمی برای اکسیداسیون، موجب صرفه‌جویی مصرف گلوکز در حالت گرسنگی می‌شود. این تغییرات منجر به کاهش میزان مالونیل-کوآ و بنابراین کاهش اثر مهار بر روی کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ می‌باشد که به واسطه غیرفعال‌سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز و فعال‌سازی مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز با فسفریلاسیون، تعدیل می‌گردد. نصف مصرف گلوکز توسط کاتابولیسم اسیدهای چرب را چرخه گلوکز-اسید چرب گویند. غیرفعال‌سازی کمپلکس پرووات دهیدروژناز در عضله اسکلتی به واسطه فسفریلاسیون، کلید حیطه گلوکز و ترکیبات سه‌کربنه برای گلوکونئوزیز کبدی در هنگام ناشتایی است. این غیرفعال‌سازی به واسطه پرووات دهیدروژناز کیناز (ص ۷۴۵) انجام می‌شود که بیان آن افزایش می‌یابد و فعالیت آن توسط افکتورهای آلوستریک استیل-کوآ کربوکسیلاز و NADH حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب تحریک می‌گردد.

فعالیت اثرات عمیقی بر روی مسیرهای متابولیکی عضله اسکلتی دارد. تقاضای انرژی برای تقاضای عضلانی، سبب افزایش میزان AMP، فعالیت AMPK می‌شود. AMPK انتقال وزیکول‌های حاوی GLUT4 به غشاء پلاسمایی را برای برداشت و کاتابولیسم بیشتر گلوکز جهت تولید ATP افزایش می‌دهد. به علاوه، فسفریلاسیون توسط AMPK موجب کاهش مالونیل-کوآ از طریق غیرفعال‌سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز و فعال‌سازی مایوس-کو دکربوکسیلاز می‌شود (شک ۱۴-۲۱ و ۱۷-۲۱). مایوس-کو کمتر مایوس-کو همراه با افزایش فعالیت کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد که به نامس ATP مورد نیاز تقاضای عضلانی کمک می‌کند.

تغییر کووالان، همانند افکتورهای آلوستریک و منع سوپرسترا، یک مکانیسم تنظیمی کوتاه-مدت می‌باشد که در مقیاس دقیقه-به-دقیقه کار می‌کند. در یک مقیاس زمانی طولانی‌تر، فعالیت آنزیمی تحت کنترل میرسد، در اکثر مواقع سرعت رویویی زن، قرار دارد.

نوعی در میزان آنزیم‌های کلیدی، سازگاری بلند-مدت را سبب می‌شود. در حالی که افکتورهای آلوستریک و تغییر کووالان بر روی V_{max} و K_m یک آنزیم تأثیر دارند، فعالیت آنزیم همچنین تحت کنترل سرعت سنتز یا تجزیه آن، و از اینرو کمیت آنزیم در یک سلول، قرار دارد. برای مثال در کبد فردی که در حالت خوب-تغذیه‌شده یا با تغذیه مازاد^۱ نگه داشته شده است، افزایش میزان آنزیم‌هایی دیده می‌شود که در سنتز

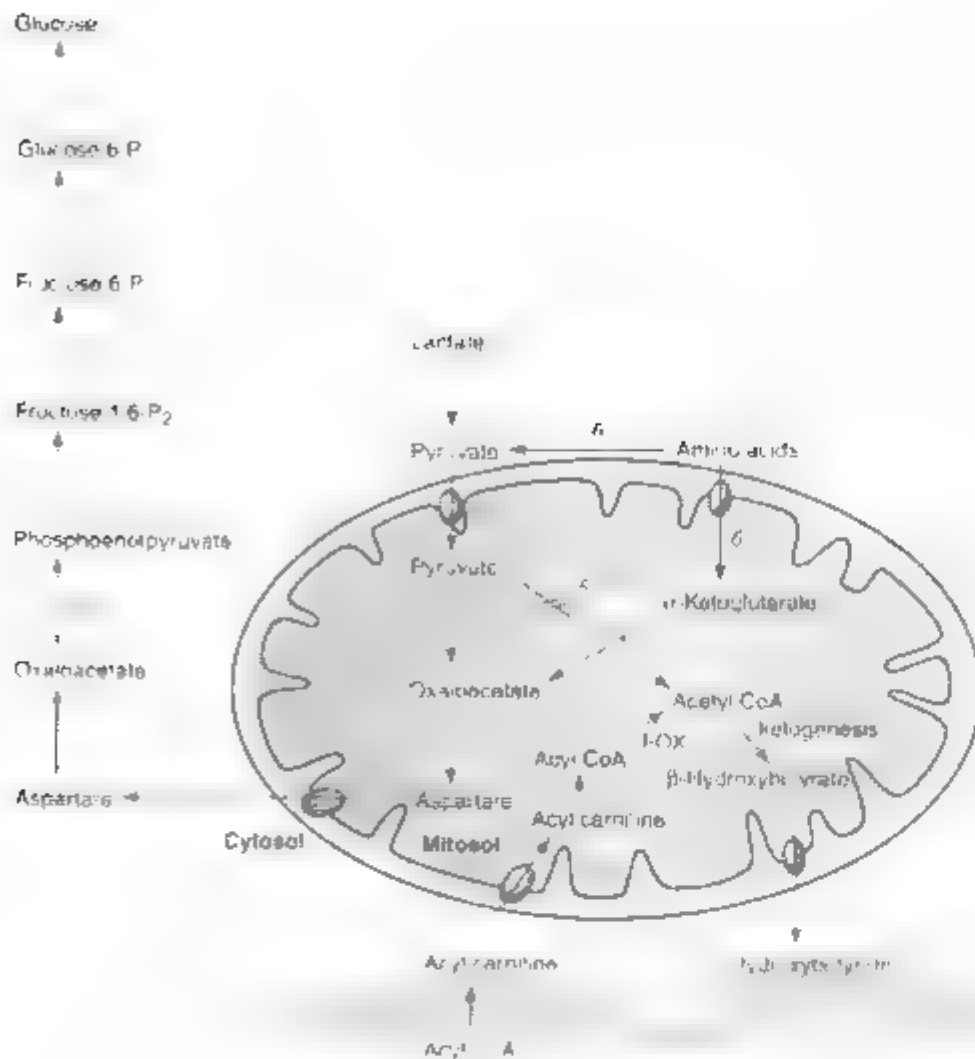
^۱ Overfed



شکل ۲۱-۱۸ آنزیم‌های کبدی که در حالت خوب-
تعدیه شده القاء می‌شوند آنزیم‌های قایل القاء شماره‌گذاری شده
عبارتند از: (۱) گلوکوکیناز، (۲) گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز،
(۳) ۶-فسفوگلوکونات دهیدروژناز، (۴) ۶-فسفوگلوکونو-۱-کیناز
(۵) پیرووات کیناز، (۶) آنزیم مایک، (۷) آنزیم تجزیه‌کننده
اسید چرب، (۸) آسیدل-کواکریکسیلاز، (۹) گلیسرول-۳-فسفات
آسیدل ترانسفراز، و (۱۰) ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوئاریل-کوا
(HMG-CoA) ردوکتاز.

تری‌آسید گلیسرول نقش دارد (شکل ۲۱-۱۸). بسیاری از آنزیم‌ها به واسطه افزایش نیست
انسولین به گلوکاگون و همچنین افزایش گلوکز خون القاء می‌شوند. اینها شامل گلوکوکیناز،
۶-فسفو-۱-فروکتوکیناز و پیرووات کیناز برای افزایش سرعت گلیکولیز، گلوکز-۶-فسفات
دهیدروژناز، ۶-فسفوگلوکونات دهیدروژناز و آنزیم مایک برای تبدیل NADPH به NAD⁺
مورد نیاز برای سنتز اسیدهای چرب و کلسترول. آنزیم تجزیه‌کننده اسید چرب
کربوکسیلاز، اسید چرب سنتاز و Δ^9 -دیسچوراز برای سنتز اسیدهای چرب؛ ۳-هیدروکسی
۳-متیل گلوئاریل-کوا ردوکتاز برای سنتز کلسترول؛ و گلیسرول-۳-فسفات آسیدل ترانسفراز
برای سنتز تری‌آسید گلیسرول و فسفولید می‌باشد. در همین زمان، میزان فسفوانول پیرووات
کربوکسی کیناز، پیرووات دهیدروژناز کیناز، پیرووات کربوکسیلاز، فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز،
گلوکز-۶-فسفاتاز و برخی آمینوترانسفرازها کاهش می‌یابد.

در حالت ناشتایی، میزان آنزیم‌های لیپوژنیک کاهش قابل توجهی را پیدا می‌کنند. در
حالی که آنهایی که در گلوکونئوز (گلوکز-۶-فسفاتاز، فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز، فسفوانول-
پیرووات کربوکسی کیناز، پیرووات کربوکسیلاز و آمینوترانسفرازهای مختلف) نقش دارند،
به میزان قابل توجهی القاء می‌گردند (شکل ۲۱-۱۹) گرسنگی همچنین پیرووات دهیدروژناز

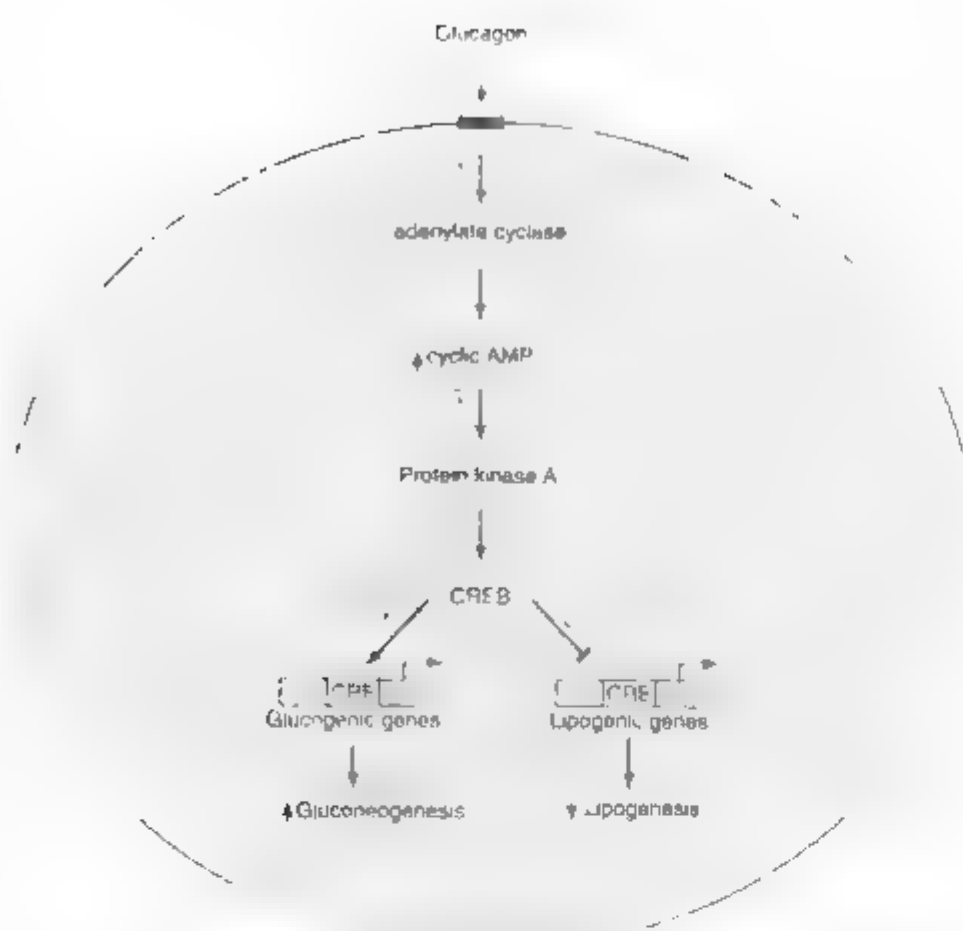


شکل ۱۹-۲۱ آنزیم‌های کبدی که در حالت ناشتا
القاء می‌شوند. آنزیم‌های قفس‌القاء شماره‌گذاری شده عبارتند
از: (۱) گلوکز-۶ فسفاتاز (۲) فروکتوز-۱،۶-بیس فسفاتاز،
(۳) فسفوبول پیرووات کربوکسی‌کیاز (۴) پیرووات کربوکسیلاز،
(۵) پیرووات دهیدروژناز کیباز، (۶) آمینو ترانسفرازهای
مختلف، (۷) ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوئاتریل-کوآ سستار
میتوکندریایی، و (۸) کاربی بین پالمیتیل ترانسفراز ۱. خطوط
موازی قطع‌کننده پیکان پیرووات به استیل کوآ اشاره به مهار
ناشی از فسفریلاسیون (کمپلکس پیرووات دهیدروژناز به
دنبال‌القاء پیرووات دهیدروژناز کنترل دارد، مخفف: FOX،
اکسیداسیون اسید چرب).

کیاز را القاء می‌کند که مسئول فسفریلاسیون و غیرفعال‌سازی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز
می‌باشد که مانع تبدیل پیرووات به استیل-کوآ و به موجب آن سبب حفظ لاکتات، پیرووات
و کربن برخی اسیدهای آمینه برای ستر گلوکز می‌گردد. القاء کاربی بین پالمیتیل ترانسفراز ۱
و آنزیم میتوکندریایی ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوئاتریل-کوآ سستاز نیز ظرفیت کبد برای
اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوزن را افزایش می‌دهد. این موضوع از این نظر مهم است
که اکسیداسیون اسیدهای چرب منبع اصلی ATP می‌باشد که برای ستر گلوکز سبب
آنزیم‌های چرخه اوره و سایر آنزیم‌های متابولیک اسیدهای آمینه نقش کلیدی دارد. سرریش
ترانس‌امیناز، سرین دهیدراتاز، پرولین اکسیداز و هیستیداز کبدی برای دفع نیتروژن به
صورت اوره، القاء می‌گردد که از اسیدهای آمینه مورد استفاده در گلوکونئوزن استفاده می‌کند.
تنظیم سرعت رونویسی راه اصلی کنترل میزان آنزیم‌ها است. در حالت خوب-تغذیه-
سبب‌های متعددی سبب کاهش سطح اسیدهای چرب و سبب‌های متعددی سبب افزایش سطح
اسیدهای چرب می‌شود. SREBP (Sterol response element binding protein) و ChREBP (Carbohydrate response element binding protein) از این دسته
می‌گردد. در حالت خوب-تغذیه‌شده، افزایش انسولین پیام افزایش SREBP-1c را صادر
می‌کند (شکل ۲۰-۲۱) که به عنوان یک فاکتور رونویسی در جهت افزایش رونویسی ژن‌های

1 Sterol response-element binding proteins

2 Carbohydrate response-element binding protein



شکل ۲۱-۲۱ تنظیم رونویسی ژن در کبد توسط گلوکاگون. گلوکاگون پروتئین کیناز A را توسط مسیر نشان داده شده در شکل ۲۱-۱۲ فعال می‌کند. مخفف‌ها: CRE، عنصر پاسخ به CREB

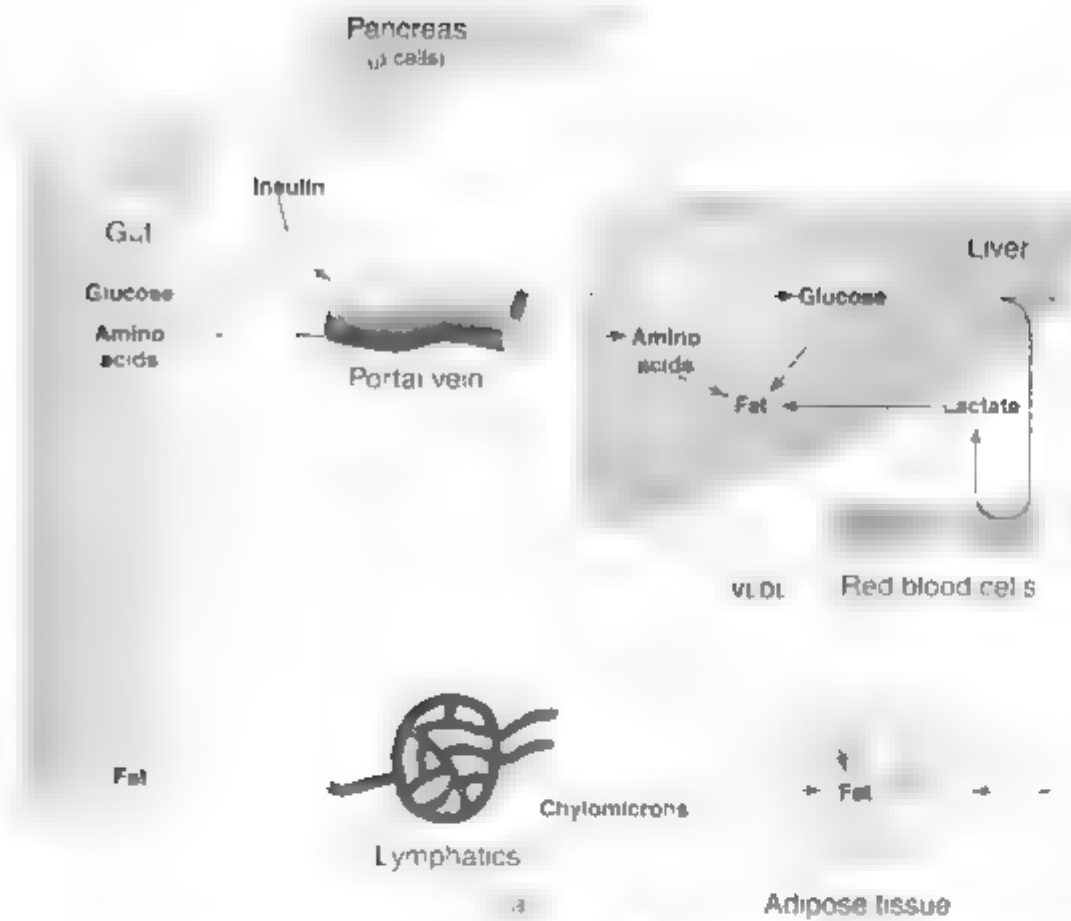
گلوکاگون را و سایر ژن‌های کبد که به هورمون‌های گلوکز نورسک (شکل ۲۱-۲۱) آدیلات سیکلاز، پروتئین کیناز A و فاکتور رونویسی CREB اثرش می‌دهد (شکل ۲۱-۲۱) بسولین با عمل گلوکاگون مخالفت می‌کند. مکانیسم‌های متعددی نقش دارند، ولی یکی از مهمترین آنها مستلزم مهار فعالیت فاکتورهای رونویسی سرچنگالی^۱ است که برای رونویسی ژن‌های نشان داده شده (شکل ۲۱-۲۰) پاسخ به سوس^۲ (IRE) و به هورمون‌های گلوکز نورسک (شکل ۲۱-۲۰) را بسید). کمبود انرژی منجر به مهار سنتز چربی، کسترول و گلوکز توسط سوس‌های کبد می‌شود. فعالیت AMPK به AMP^۳ و سوس^۴ SREB^۴ پاسخ می‌دهد. داده و هم فعالیت آن در رونویسی و بنابراین سنتز چربی و کسترول را مهار می‌کند (شکل ۲۱-۲۰). فعال‌سازی AMPK همچنین مانع فعالیت رونویسی فاکتور هسته‌ای کبدی α (HNF4 α) می‌شود که به رونویسی ژن‌های کبد که به هورمون‌های گلوکز نورسک پاسخ می‌دهد (شکل ۲۱-۲۰) می‌شود. عامل تکثیر پراکسی‌زوم α (PPAR α)^۴ عضوی از یک خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است که به عنوان گیرنده برای اسیدهای چرب عمل کرده و در بافت‌هایی که ظرفیت بالایی برای اکسیداسیون اسیدهای چرب دارند (کبد، کلیه و قلب) به بیان ریادی بیان می‌شود. اسیدهای چرب با چید پیوند دوگانه، این گیرنده را فعال نموده تا سبب فعال‌سازی رونویسی ژن‌های درگیر در مصرف اسیدهای چرب گردد (شکل ۲۱-۲۲)

1. Forkhead transcription factors

2. Insulin response element

3. α - Hepatic nuclear factor 4

4. α - Peroxisome proliferator-activated receptor

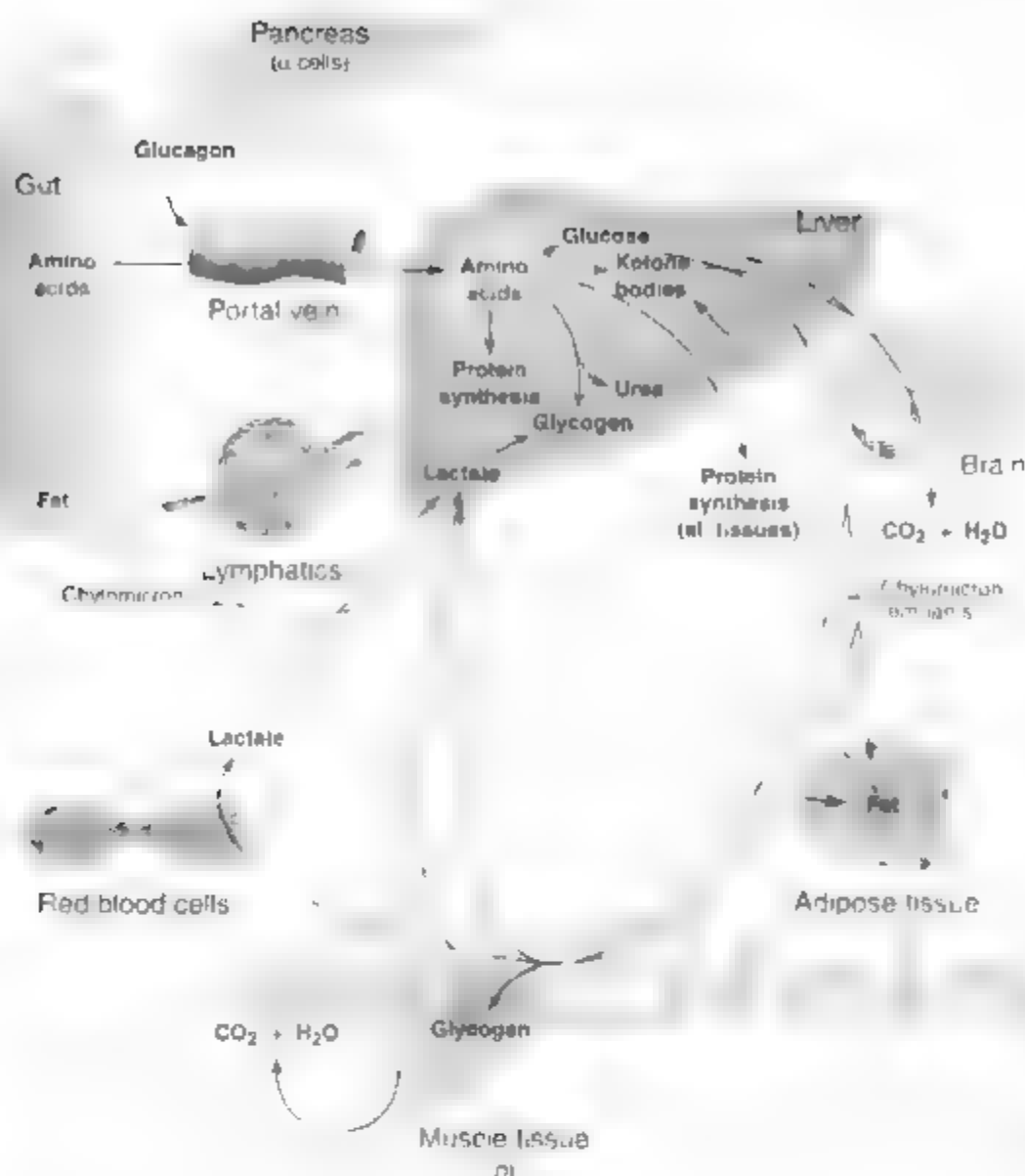


شکل ۲۱-۲۳ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در حالات تغذیه‌ای، هورمونی و بیماری مختلف، چاقی

رنگ، صبح می‌شود. این مواد رسد سریع یک کارک که می‌تواند به کاتابولیسم دور شده و به سمت ستر پروتئین هدایت می‌شود. با این وجود برخی تغییراتی که در بعضی شرایط فیزیولوژیکی مهم رخ می‌دهند، نسبتاً جزئی بوده و به‌حیثی شناخته‌شده نمی‌باشد. برای مثال، به نظر می‌رسد با افزایش سن حساسیت بافت‌های اصلی بدن به هورمون‌ها کاهش می‌یابد که همراه با کاهش توانایی بافت‌ها در پاسخ طبیعی طی چرخه گرسنگی-تغذیه است. نمی‌دانیم که آیا این موضوع یک عامل مؤثر در فرایند افزایش سن است و یا نتیجه این فرایند می‌باشد.

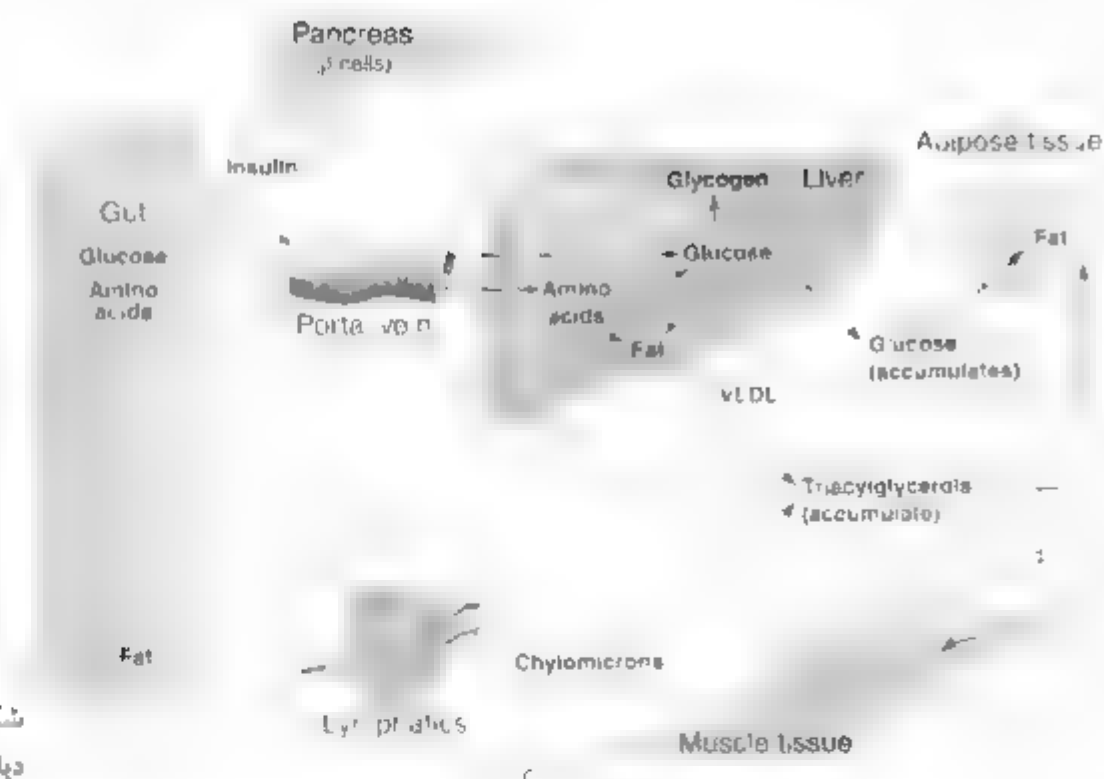
چاقی

شکل ۲۱-۲۳ ارتباطات متابولیکی غالب را در یک فرد چاق نشان می‌دهد. چربی بدن اساساً از مواد غذایی حاصل می‌شود. تنها مقادیر کمی چربی در کبد ساخته شده و به بافت چربی انتقال داده می‌شود و یا در بافت چربی ستر می‌گردد. چاقی حاصل خوردن بیش از حد می‌باشد. این حالت به‌دلیل ماندن طولانی-مدت در حالت خوب-تغذیه‌شده، به‌دلیل میزان غذایی مصرف‌شده، حاصل می‌شود. فاز ناشتایی چرخه گرسنگی-تغذیه آنقدر کوتاه است که نمی‌تواند در هنگام تغذیه به حرحه، مقادیر کمی شود. ستر چربی ۲۱-۲۳ چاقی در کشورهای ثروتمند^۱ جهان به‌صورت اپیدمی است. غذای فرسوده فراوان و



شکل ۲۴-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام صرف غذا.

کبدی در روز است. تغییرات متابولیکی بافت‌ها در حالت تغذیه و در حالت ناشتایی نسبت به سایر این نوع رژیم غذایی در شکل ۲۴-۲۱ خلاصه شده است. حالت ناشتایی نسبت به سایر رژیم‌های غذایی تغییر کمی را می‌کند، ولی به واسطه عدم وجود تقریباً کامل کربوهیدرات غذایی لازم است کبد در وضعیت تغذیه شده همچنان به حالت گلوکونئوزیک و کتوزیک باقی بماند. گلوکز خون افزایش کمی را پیدا می‌کند و در پاسخ به غذا، افزایش کمی در ترشح انسولین رخ می‌دهد. اسیدهای آمینه‌ای که به میزان بیش از میزان مورد نیاز برای سنتز پروتئین وجود دارند، به گلیکونئوز کبدی، گلوکز خون و اجسام کتون تبدیل می‌شوند. مقدار زیاد اسیدهای آمینه‌ای که از روده جذب می‌شوند، نیاز به آزادسازی اسیدهای آمینه از بافت‌های محیطی را برای گلوکونئوز کبدی به حداقل می‌رساند. اسیدهای چربی که در داخل ذرات باقیمانده شیلومیکرون به کبد تحویل داده می‌شوند، اساساً به اجسام کتون تبدیل شده تا ATP مورد نیاز گلوکونئوز را فراهم کنند. لذا در هر دو حالت تغذیه شده و ناشتا، هم گلوکز و هم اجسام کتون تولید می‌شوند. با وجود یکسانیت دیابت نوع ۱



شکل ۲۵-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بالنتها در دیابت قندی نوع ۲.

(ص ۱۱۵۵) به نظر می‌رسد افزایش تولید و یا کاهش مصرف اجسام کتونی می‌تواند منجر به کتواسیدوز شود، نیاز به یک منبع انرژی به شکل جسم شیمی در ریه‌ها و محصلی به میزان زیادی تولید اجسام کتونی توسط کبد را محدود می‌سازد. رژیم غذایی کم-کربوهیدرات در مطالعات بالینی کنترل‌شده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است که نسبتاً کوتاه-مدت (۶ تا ۱۲ ماه) بوده‌اند؛ در مقایسه با رژیم‌های کم-چربی و کم-کالری، کاهش وزن قدری سریع‌تر بوده است، ولی میزان کاهش وزن، رعایت رژیم و تمایل به افزایش مجدد وزن، مشابه می‌باشد. حالب است که این رژیم غذایی میزان کلسترول و LDL خون را افزایش نمی‌دهد و در مقایسه با رژیم‌های کم-چربی و کم-کالری، مقادیر VLDL و HDL را بهبود می‌بخشد.

دیابت قندی نوع ۲

شکل ۲۵-۲۱ ارتباطات متقابل متابولیکی مشخص یک فرد مبتلا به دیابت قندی نوع ۲ را نشان می‌دهد. این افراد نسبت به انسولین مقاوم هستند و تولید انسولین آنها برای غلبه بر مقاومت انسولینی کافی نیست (ارتباط بالینی ۶-۲۱). اکثر بیماران چاق هستند در حالی که میزان انسولین آنها اغلب بالا می‌باشد، ولی این میزان به اندازه افراد غیر دیابتی نیست که چاقی مشابه دارند. لذا نارسایی سلول β و مقاومت به انسولین از اجزاء این شکل دیابت هستند. با وجود اینکه بدن در دیابت نوع ۲ همچنان تولید انسولین می‌کند، ولی این میزان برای کنترل تولید گلوکز توسط کبد یا تسریع برداشت گلوکز توسط عضله اسکلتی کافی نیست. هیپرگلیسمی به هر دو دلیل ایجاد می‌شود افزایش طبیعی در فروکتوز ۲، ۶-

این حالت را می‌توان به بهترین شکلی با مستتر کبدی اسیدهای چرب و تبدیل اسیدهای چرب رسیده به کبد به تری‌آسیل‌گلیسرول و VLDL توجیه نمود. لیپوژنز و گلوکونوژنز همزمان هرگز نباید رخ دهد، ولی در این بیماری به‌واسطه یک وضعیت مقاومت به انسولین پیچیده مسیرهای پیام‌رسانی انسولین کنترل‌کننده این فریندها، رخ می‌دهند. مقصی در مسیر سیگنالینگ انسولین که کم‌کم به کبد می‌رسد، موجب سرکوب و به کبد می‌رسد. P13 (کیاز، ص ۷۲۶) در حضور مفادیر بالای انسولین می‌شود یک مسیر پیام‌رسانی انسولین برای کنترل ستر و استریفیکاسیون اسیدهای چرب (از طریق SREBP-1c، ص ۹۷۹) با پاسخ‌دهی سریع، منجر به افزایش تولید تری‌آسیل‌گلیسرول می‌گردد.

رژیم غذایی، فعالیت، و کنترل وزن، انتخاب‌های اصلی برای درمان دیابت نوع ۲ می‌باشند. وقتی نتوان به این طریق میزان گلوکز خون را کنترل نمود، داروهای تحویری متعددی (متفورمین^۱، گلی‌یرید^۲ و روزیگلیتارون^۳) در دسترس قرار دارند. برخلاف مقاومت به انسولین، انسولین خارجی مؤثرترین درمان است و اغلب لازم است برای کنترل گلوکز خون این بیماران تحویر شود. کنترل سحت با درمان جدی مورد نظر است، ولی این درمان سبب افزایش خطر هیپرگلیسمی می‌شود که ممکن است ادامه حیات را تهدید کند (ارتباط بالینی ۷-۲۱).

دیابت قندی نوع ۱

سکس ۲۰-۲۱. صحت مصلی متاوری در ارتباط با دیابت قندی نوع ۱ می‌باشد. (ارتباط بالینی ۸-۲۱)، برخلاف دیابت نوع ۲، در این بیماری تولید انسولین توسط پانکراس کاملاً متوقف شده است. لذا نسبت انسولین به گلوکاگون نمی‌تواند افزایش یابد، کبد همیشه گلوکونوژنیک و کتوژنیک است، به‌خوبی نمی‌تواند میزان گلوکز خون را تنظیم کند. در حقیقت، از آنجایی که گلوکونوژنز پایدار است، کبد در هیپرگلیسمی حالت خوب-تعدیه شده همکاری می‌کند. در بافت چربی و عصبه، GLUT4 در داخل سلول باقی می‌ماند. گلوکونوژنز تسریع شده که سوخت آن با پروتئولیز کنترل نشده در عضلات اسکلتی تأمین می‌شود، هیپرگلیسمی را حتی در حالت گرسنگی حفظ می‌کند. لیپولیز کنترل شده در بافت چربی سبب افزایش مفادیر اسیدهای چرب در گردش خون و افزایش تولید اجسام کتون می‌شود. کتواسیدوز به دلیل تجمع اجسام کتونی و یون‌های هیدروژن رخ می‌دهد. اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوژنز نمی‌توانند به‌طور کامل اسیدهای چربی را به مصرف برسانند که توسط کبد برداشت شده‌اند، و میرن مازاد آن دوباره استری شده و در داخل VLDL قرار داده می‌شود. به دلیل اینکه VLDL و شیلومیکرون‌ها نمی‌توانند به فعالیت لیپوپروتئین لیپازی که بیان آن وابسته به انسولین است، از گردش خون برداشت شوند، هیپرتری‌آسیل‌گلیسرول می‌شود لذا در این بیماران علی‌رغم تحویل میزان کافی یا حتی اضافی سوخت از روده، هر کدام از بافت‌ها نقش کاتابولیکی را بازی می‌کند.

1 Metformin

2 Glipizide

3 Rosiglitazone



هیپوگلیسمی و دیابت

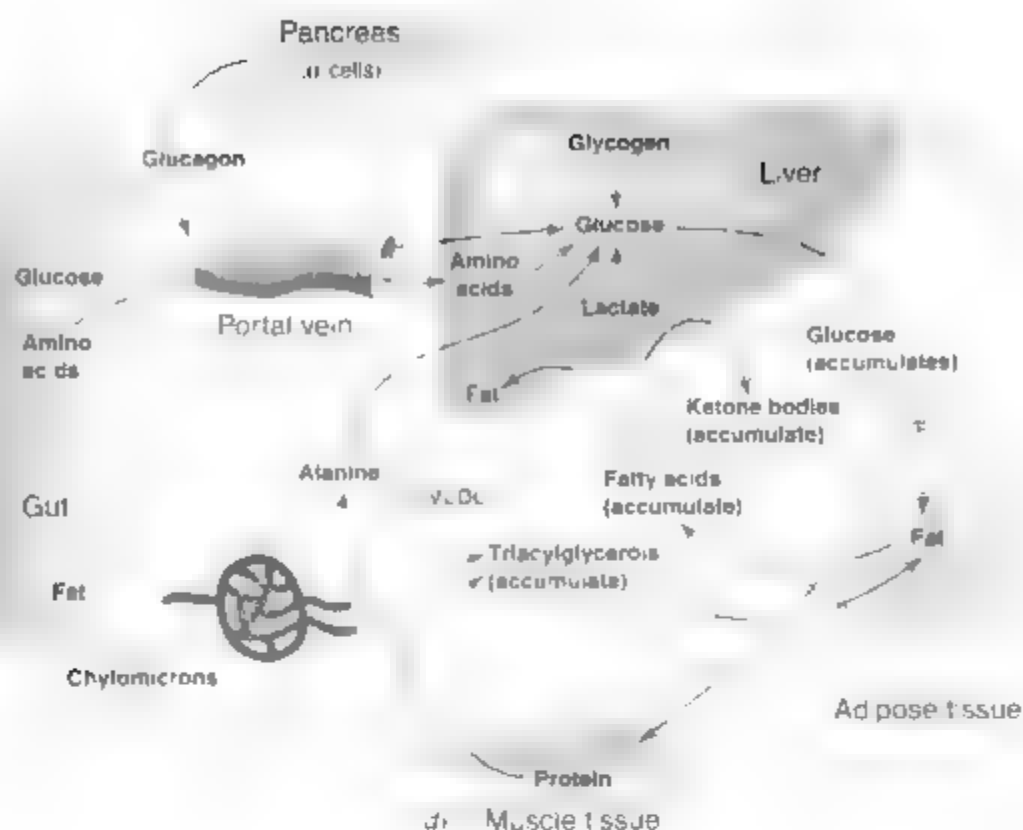
ما کنترل شدید میزان گلوکز خون می توان از مشکلات عروق ریه و درشت که مرگ و میر و حاست مرصی را در مبتلایان به انواع ۱ و ۲ دیابت افزایش می دهند. پیشگیری نمود کنترل شدید نیاز به درمان شدید با انسولین و یا ترکیبی از اقدامات درمانی دارد که میزان گلوکز خون را در حد افراد غیرطبیعی (کمتر از ۱۲۰ mg/dl) نگه می دارند. با وجود اینکه کنترل شدید برای هر فرد مبتلا به دیابت مناسب نمی باشد، برای مثال در مورد جوانان که هنوز در حال نمو هستند، این کنترل نیاز به خود-پایش مکرر عذط گلوکز خون، عزم رسیخ، و شناخت خوب از اثرات فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی دارد. از آنجایی که فناوری موجود برای تحویل انسولین نمی تواند مطابق با الگوی طبیعی ترشح انسولین از پانکراس باشد، درمان کنترلی شدید، احتمال حملات هیپوگلیسمی را افزایش می دهد که می تواند برای ادامه حیات خطرناک باشد. در حقیقت، تهدید هیپوگلیسمی یک مانع اصلی در برابر کنترل شدید گلوکز خون می باشد. هیپوگلیسمی شدید می تواند منجر به اختلال در عملکرد عصبی، اغماء، تشنج، آریتمی قلبی و مرگ ناگهانی شود. در نتیجه برای کنترل دقیق تر حد دیابت (A1C ۷.۰٪) کنترل شدید گلوکز خون در هر بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ را توصیه نمی کنند. هیپوگلیسمی مجموعه از علائم عصبی مختلف است که می تواند برای جلوگیری از کاهش گلوکز خون به میزان خطرناک پایین می باشد. این حالت به طور مرحله به مرحله رخ می دهد که در اکثر افراد با کاهش گلوکز خون به کمتر از ۶۵ mg/dl آغار می شود. ابتدا سرکوب ترشح انسولین از پانکراس رخ می دهد. این سرکوب در افراد طبیعی مؤثر است، ولی در افراد مبتلا به دیابت که انسولین مصرف می کنند، مؤثر نمی باشد. با بدتر شدن هیپوگلیسمی، هورمون های دارای عمل مخالف، در ابتدا گلوکاگون از سلول های α پانکراس و به دنبال آن اپی نفرین از قسمت

1. Actam on Control Cardiovascular Risk in Diabetes

2 *Hypoglycemia unawareness*

که برای عمل در حالت گرسنگی طرحی شده است. در نتیجه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بدون بهره‌مندی از وقفه‌ای که معمولاً طی گرسنگی به واسطه تولید مقادیر کم ولی پیوسته انسولین توسط پانکراس حاصل می‌شود، در حالت گرسنگی می‌باشند. این وضعیت منجر به ز دست رفتن بافت‌های بدن و نهایتاً مرگ می‌شود. مگر آنکه انسولین تجویز گردد.

انسولین خارجی تنها راه درمان مؤثر این بیماران است. همان‌طور که در فصل ۱۱ اشاره شد، درمان سحت مورد نظر می‌باشد، ولی این نوع درمان خطر هیپوگلیسمی را افزایش می‌دهد (ارتباط بالینی ۷-۲۱ را ببینید).



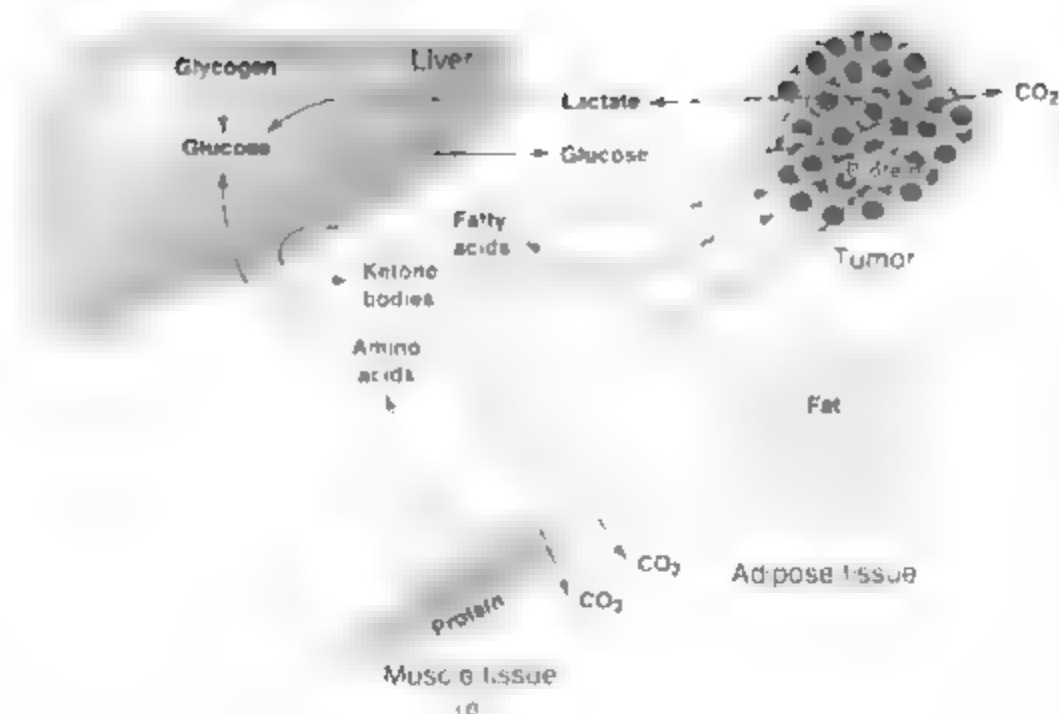
شکل ۲۶-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در دیابت قندی نوع ۱.

دیابت قندی، نوع ۱

دیابت قندی نوع ۱ معمولاً در کودکان یا نوجوانان نمایان می‌شود، ولی محدود به این بیماران نیست (رابطه بالینی ۴-۱۵ را ببینید). به دلیل اختلال در عملکرد سلول‌های بتا که در نتیجه یک فرایند خودایمنی به وجود آمده است، ترشح انسولین بسیار پایین می‌باشد. مطالعات بالینی سرکوب‌یمنی برای جلوگیری از تخریب کامل جزایر تحت بررسی قرار دارند. دیابت نوع ۱ درمان نشده با هیپرگلیسمی، هیپرتری‌گیسیدمی (افزایش شیلومیکرون و VLDL) و حملات کتواسیدوز شدید مشخص می‌شود. لذا بی‌نظمی شدیدی در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین وجود دارد. هیپرگلیسمی حاصل ناتوانی بافت‌های وابسته به انسولین در برداشت گلوکز و افزایش گلوکونئوز اثر کبدی از اسیدهای آمینه حاصل از پروتئین‌های عضلانی می‌باشد. کتواسیدوز از افزایش لیپولیز در بافت چربی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد حاصل می‌شود. هیپرشیومیکرومی به دلیل فعالیت پایین لیپوپروتئین لپاز موجود در مویرگ‌های بافت چربی است که مستتر آن وابسته به

انسولین می‌باشد.

با وجود اینکه انسولین دیابت نوع ۱ را معالجه نمی‌کند، دوره بالینی بیماری را به میزان قابل توجهی تغییر می‌دهد. انسولین برداشت گلوکز را تسریع نموده و مانع گلوکونئوز، لیپولیز و پروتئولیز می‌شود. تنظیم دوز انسولین نسبت به مصرف متغیر مواد غذایی و فعالیت فیزیکی متفاوت که دو عامل اصلی مصرف گلوکز توسط عضله هستند، مشکل می‌باشد. برای کنترل شدید قند خون لازم است بیمار هر روز چندین بار تزریق انسولین را انجام دهد و گلوکز خون خود را به دقت پایش نماید، ولی هم اکنون ثابت شده است که این موضوع سبب کاهش مشکلات عروق ریز دیابتی‌ها (بیماری کلیوی و چشمی) می‌شود. به شکل رو به افزایش، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و نارسایی کلیوی در حال درمان با پیوند مرکب کلیه و پانکراس جهت تولید انسولین داخلی هستند. پیوند سلول‌های جزیره به میزان زیادی به شکل تجربی باقی مانده است.



شکل ۲۷-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در سرطان.

فعال‌سازی ژن‌های کدکننده انتقال‌دهنده‌های گلوکز، آنزیم‌های گلیکولیز، و یکی از کیسارها (پیروات دهیدروژناز کیسار ۱) مسئول فسفریلاسیون و غیرفعال‌سازی کمپلکس پیروات دهیدروژناز می‌باشد. HIF-1 α همچنین به دلیل جهش‌هایی که برخی اونکوژن‌ها در فعال می‌کند، به بعضی سلول‌ها اجازه می‌دهد تا به صورت دائمی فعال می‌مانند و به توسعه باعث HIF 1 α در سلول‌های سرطانی هدف مشخص برای درمان با ATP به عنوان کدکننده دارد. در مقایسه با اکسیداسیون کامل گلوکز، گلیکولیز یک فرایند مؤثر نیست، ولی مصرف مؤثر منابع بدن مشخصه یک سرطان بیست و قطع فرایندهای اکسیداتیو میتوکندریایی در سطح کمپلکس پیروات دهیدروژناز ممکن است تولید گونه‌های واکنشگر سمی اکسیژن توسط زنجیر انتقال الکترون را کاهش دهد. طریقت استثنایی برای تولید ATP از طریق گلیکولیز، سلول‌های سرطانی را قادر می‌سازد تا به دنبال انتشار و مستند به نواحی به فشار اکسیژن پایین، زنده مانده و رشد کند.

فعالیت هوازی و بی‌هوازی

دو مسافت- طولانی نمونه‌ای از فعالیت هوازی و دو سرعت یا وزنه‌برداری نمونه‌هایی از فعالیت هوازی هستند. طی فعالیت بی‌هوازی، همکاری بین عضوی بسیار کمی وجود دارد. عروق خوبی عضلات در هنگام حداکثر انقباض، فشرده می‌شوند؛ لذا بعد از آن ارتباط سلول‌ها در بقیه بدن قطع شده و به میزان زیادی این سلول‌ها متکی بر گلیکوزن و فسوکرنتین خود می‌شوند. فسوکرنتین منبعی از مسافت پرانرژی برای ستر ATP است (شکل ۶-۲۱ را ببینید) تا اینکه گلیکوزبولیز و گلیکولیز تحریک شود. طی فعالیت هوازی متوسط (شکل ۲۸-۲۱)، بیشتر انرژی از گلیکولیز گلیکوزن عضلاتی حاصل می‌شود که اساس بازگیری کربوهیدراتی

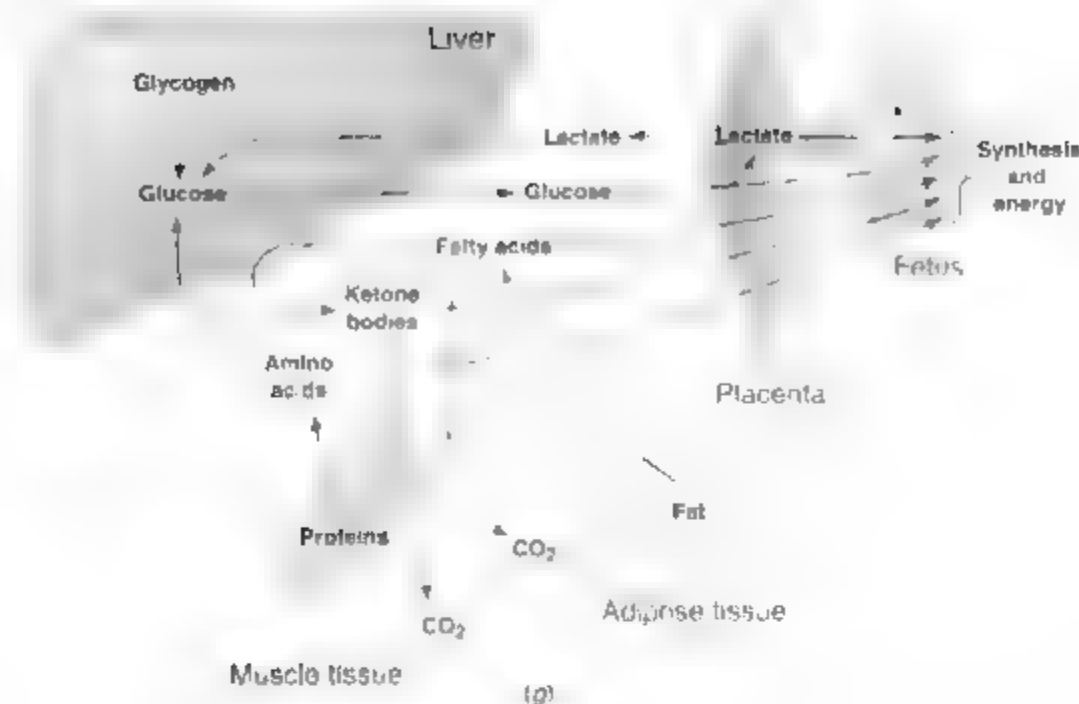
فسفریله و غیرفعال می‌کند. این تغییر همراه با افزایش در استرهای آسید-کوآ زنجیر بلند که افکتورهای آلوسترینیک منفی استیل-کوآ کربوکسیلاز هستند، سنتز مالونیل-کوآ را کاهش می‌دهند. AMPK همچنین مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز را فعال نموده و مالونیل-کوآ را برداشت می‌کند. نتیجه فعالیت بیشتر کاری تین پالمینیل ترانسفراز ۱ و اکسیداسیون اسیدهای چرب در جهت تولید ATP برای انقباض عضلانی است. به شکل رو به افزایش، فعالیت هم‌محس به واسطه فعل‌سازی AMPK اثراتی را در کبد ایجاد می‌کند. فسفریلاسیون استیل-کوآ کربوکسیلاز، مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز و گلیسرول-۳-فسفات آسید ترانسفراز توسط AMPK، اسیدهای چرب را به سمت اکسیداسیون و دور از استریفیکاسیون به تری آسید گلیسرول‌ها هدایت می‌کند (ص ۹۴۷). با این حال برخلاف ناشتایی، افزایش کمی در غلظت اجسام کتونی خون در هنگام فعالیت وجود دارد، زیرا تولید کندی اجسام کتونی متعادل با اکسیداسیون اجسام کتونی در عصبه برای تولید انرژی می‌باشد.

برعکس، در هنگام فعالیت شدید و به‌خصوص در هنگام تحریک گلیکولیز بی‌هواری، امکان افزایش قابل توجه مفادیر خونی لاکتات وجود دارد. در این حالت به دلیل آنکه سرعت تولید لاکتات توسط عصبه فراتر از سرعت مصرف لاکتات برای سنتز گلوکز توسط کبد می‌باشد، لاکتات در خون تجمع می‌یابد (شکل ۱۸-۲۱). به‌طور طبیعی، مغز از لاکتات

حیوان به‌عنوان سوخت استفاده می‌کند. - نسبت لاکتات به‌عنوان سوخت حدود ۱ mM است. سیستم انتقالی لاکتات در عروق سدیمی مدتی می‌باشد. در چند دقیقه میزان لاکتات طی فعالیت شدید تا دامنه ۲۰-۱۰ mM افزایش می‌یابد، لاکتات از سد خوبی-مغزی عبور کرده و به سوخت مهمی برای مغز تبدیل می‌شود. کمک این فرایند به برداشت لاکتات و اسید از خون را می‌توان از معادله تعادلی مربوط به اکسیداسیون کامل لاکتات دریافت: $\text{lactate}^- + \text{H}^+ + 3\text{O}_2 \rightarrow 3\text{CO}_2 + 3\text{H}_2\text{O}$. این فرایند از این نظر نیز مؤثرتر می‌باشد که مصرف لاکتات توسط مغز موجب اجتناب از نیاز به انرژی برای تبدیل لاکتات به گلوکز (۶ مول ATP برای هر مول گلوکز) در کبد می‌شود.

حاملگی

حین یک موجود رنده نیازمند انرژی است (شکل ۲۹-۲۱) این موجود عمدتاً از گلوکز برای انرژی استفاده می‌کند، ولی همچنین ممکن است اسیدهای آمینه، لاکتات، اسیدهای چرب و اجسام کتونی را مورد استفاده قرار دهد. لاکتاتی که طی گلیکولیز در جهت تولید می‌شود، تا حدودی به سمت جین هدایت شده و بقیه آن وارد گردش خون مادر می‌گردد تا یک چرخه گری را با کبد به‌وجود آورد. LDL کلسترول مادری یک پیش‌ساز مهم ستروئیدهای جنینی (استرادیول و پروژسترون) است. طی حاملگی، چرخه گرسنگی-تغذیه معشوش می‌شود. جفت لاکتوزن جنینی و دو هورمون ستروئیدی، استرادیول و پروژسترون، ترشح می‌کند. لاکتوزن جنینی لیپولیز را در بافت چربی تحریک می‌کند و هورمون‌های



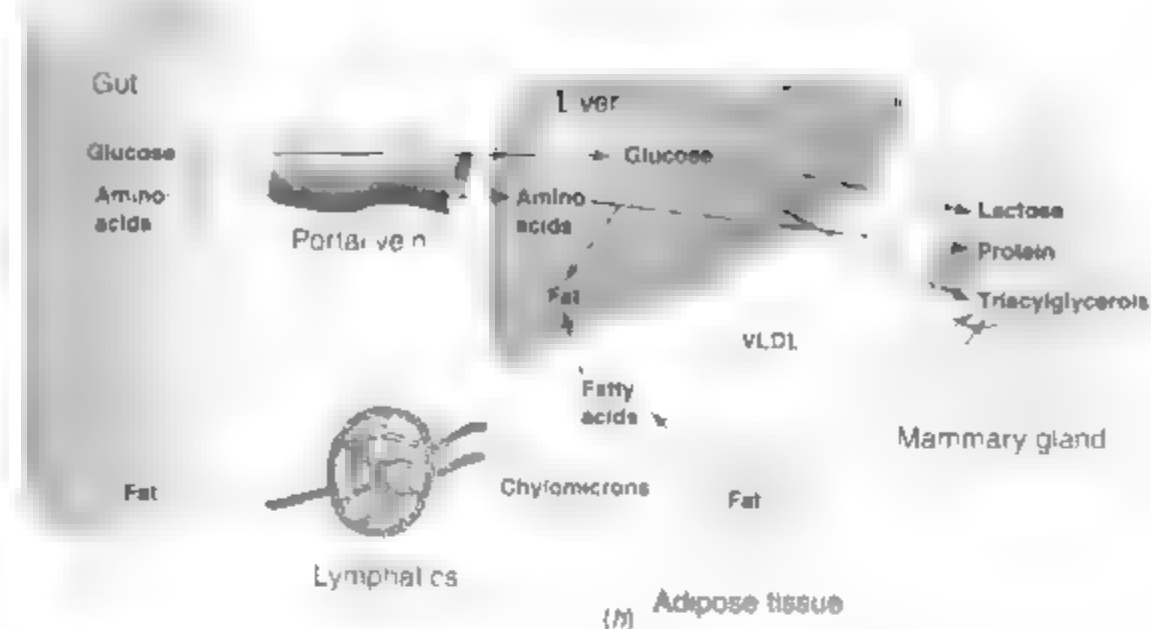
شکل ۲۹-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در حاملگی.

استروئیدی، مقاومت به انسولین را القاء می‌کنند. بعد از عدا، به دلیل افزایش مصرف گلوکز و اسیدهای آمینه توسط جنین، زنان باردار سریع‌تر وارد حالت گرسنگی می‌شوند. گلوکز، اسیدهای آمینه و انسولین خون سریعاً کاهش می‌یابد، و مقادیر گلوکاگون و لاکتوزن حتی بالاتر از سیور، کربرد را تحریک می‌نماید. مصرف گلوکز و اسیدهای آمینه توسط جنین ممکن است عدا را تشدید کند که منجر به هیپرگلیسمی مادری شود. در حالت عدا، عدا با باردار افزایش میزان انسولین و گلوکز را دارند و نسبت به انسولین خارجی مقاومت نشان می‌دهند این نوسانات مقادیر هورمون‌ها و سوخت‌های پلاسمایی حتی در زنان دیابتی باردار شدیدتر می‌باشد که کنترل گلوکز آنها را مشکل می‌کند. این موضوع مهم است، زیرا هیپرگلیسمی اثرات سوء بر روی نمو جنین دارد.

تغذیه

در اواخر دوره بارداری، هورمون‌های جنینی (پروژسترون) و مادری (پرولاکتین) لیپوپروتئین‌ها را برای غذا پستانی را القاء نموده و نمو سلول‌های ترشح‌کننده شیر و مخاری را تسریع می‌کند. طی دوره شیردهی (شکل ۳۰-۲۱)، پستان از گلوکز برای سنتز لاکتوز و تری‌آسیل‌گلیسرول و همچنین به عنوان منبع اصلی انرژی استفاده می‌کند. اسیدهای آمینه برای سنتز پروتئین برداشت شده و در انت شیبومیکرون و VLDL اسیدهای چرب را برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها فراهم می‌کند. در صورتی که این ترکیبات توسط رژیم غذایی فراهم نشوند، لازم است از طریق پروتئولیز، گلوکونئوزنز و لیپولیز تأمین گردند که نهایتاً منجر به سوء تغذیه مادر و کیفیت پایین شیر می‌شود. پستان شیرساز پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP، ص ۱۱۸۳) را ترشح می‌کند که همانند هورمون پاراتیروئید (PTH) منجر به تحریک جذب

1 Parathyroid hormone-related protein



شکل ۲۱-۳۰ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در زمان شیردهی.

کلسیم و فسفر از روده و استخوان می‌گردد. آرداسری PTH از پاراتیروئید و PTHrP از پستان تحت کنترل گیرنده حسگر کلسیم قرار دارد که یک گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G است و کلسیم خارج‌سلولی را حس نموده و بنابراین در جهت هماهنگی آرداسازی هورمون به حرکت درآورنده کلسیم با مقادیر پلاسمایی کلسیم عمل می‌کند.

سندرم و سند

استرس‌های فیزیولوژیک شامل آسیب، جراحی، نارمایی کلیوی، سوختگی‌ها و عفونت‌ها هستند (شکل ۲۱-۳۱). به‌طور مشخصی مقادیر حونی کورتیزول، گلوکاکون، کاتکول‌آمین‌ها و هورمون رشد افزایش می‌یابد و مقاومت نسبت به انسولین وجود دارد. میران متابولیسم پایه و مقادیر حونی گلوکز و اسیدهای چرب آزاد افزایش می‌یابد. هرچند به دلایلی که به‌حوبی مشخص نمی‌باشند، کتوزیز افزایش نمی‌یابد که این برخلاف حالت ناشتایی است که سوخت حومی (احسام کتونی) را برای جایگزینی گلوکز در بپری از بافت‌ها، به‌خصوص معز، فراهم می‌کند و به‌موجب آن سبب کاهش گلوکونوزیز و حفظ پروتئین بدن می‌شود. گلوتامین عضلانی و محازن اسیدهای آمینه شاخه‌دار کاهش می‌یابد که نتیجه آن کاهش ستر پروتئین و افزایش تجزیه پروتئین می‌باشد. علی‌رغم تجویر داخل‌وریدی محلول‌های حاوی اسیدهای آمینه، گلوکز و نری اسید گلیسرول، معکوس‌سازی تحریر پروتئین می‌تواند بسیار سخت باشد. هرچند، به دلیل مشکلات مربوط به پایداری و حلالیت، محلول‌های مورد استفاده برای تعدیه داخل‌وریدی بیمارار، فاقد گلوتامین، تیروزین و سیستئین هستند. پس این اسیدها را منته، احتمالاً با استفاده از دی‌پپتیدهای پایدارتر، ممکن است به معکوس‌سازی بهتر حالت کاتابولیکی کمک کند. در حقیقت، شناخت رو به افزایش وجود دارد که نشان می‌دهد برای کاهش یا معکوس‌سازی کاتابولیسم، تعدیه روده‌ای^۱ (از طریق

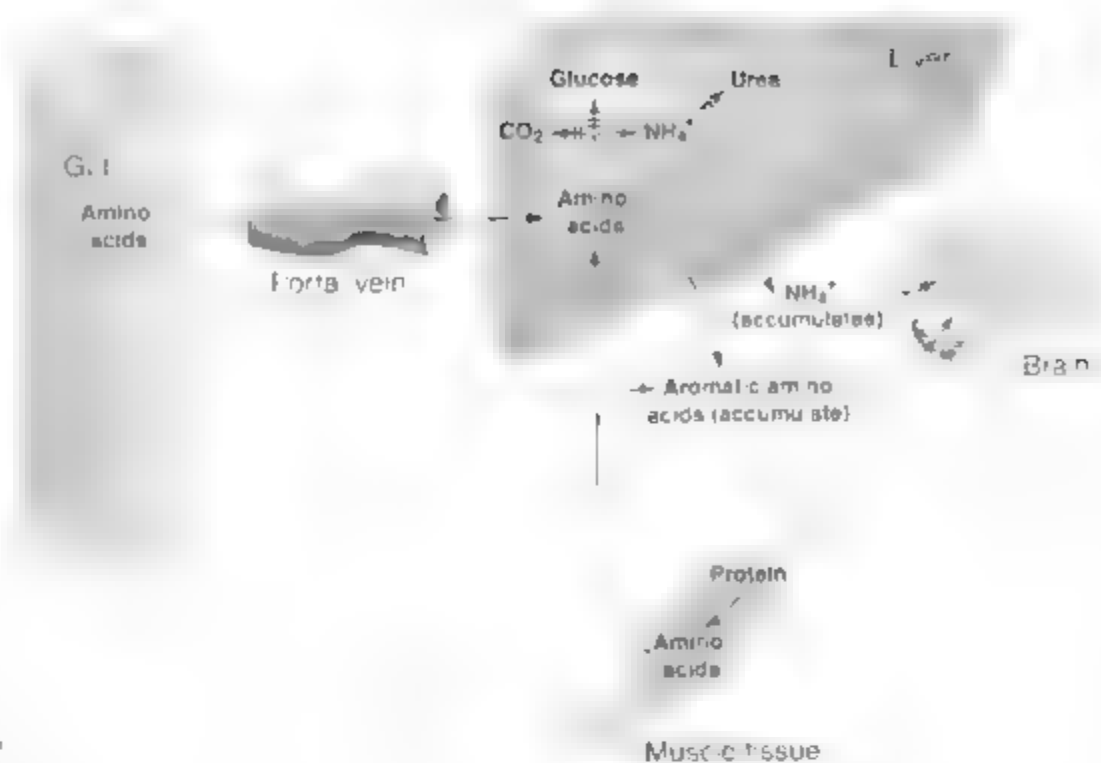


شکل ۳۱-۲ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در زمان استرس و آسیب.

نوع معده و وده معده در معده داخل و بی است تعادل سوزنی منفی بیماران آسیب‌دیده و مثلاً به عفونت به‌واسطه اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور α (TNF α) حاصل می‌شود که توسط عصبیت‌ها و لغوسیت‌ها تولید می‌گردند (ارتباط بالینی ۹-۲۱). این سیتوکین‌ها سبب تب و سایر تغییرات متابولیکی می‌شوند. اینترلوکین ۱ پروتئولیز را در عضله اسکلتی فعال می‌کند. اینترلوکین ۶ سبب تحریک سترکندی واکتشرهای فاز حاد، بطنیر فسرینوز، پروتئین‌های کمپلمان، برخی فاکتورهای انعقادی و α_2 ماکروگلوبولین می‌شود که ممکن است سبب دفع در برابر آسیب و عفونت شوند. TNF α سترتری آسیب - گلیسرول را در سلول چربی سرکوب، لیپوپروتئین لیپاز را مهار، لیپولیز را تحریک، آزادسازی لسولین را مهار و مقاومت به انسولین را تسریع می‌کند این سیتوکین‌ها ممکن است مسئول تحلیللی باشد که در عفونت‌های مزمن دیده می‌شود. شناسایی بتلاء بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه به میوپاتی حاد رو به افزایش است که ممکن است واقعاً آنها را فلج کند. این نوع فلج به دلیل استفاده از دروهای فلج‌کننده (برای کمک به استفاده از ونتیلاتور)، سوء تعذیه و افزایش سیتوکین‌ها و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک حاصل می‌شود.

بیماری کبدی

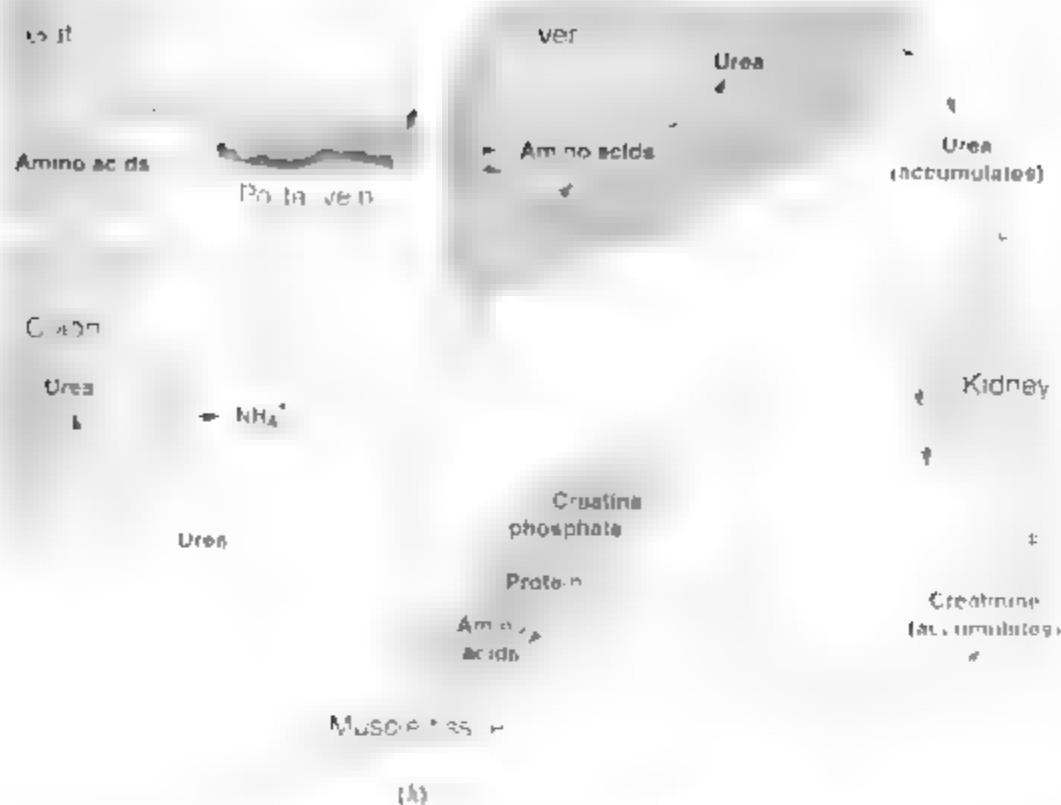
بیماری کبدی پیشرفته با اختلالات متابولیکی مهمی، به‌خصوص برای اسیدهای آمینه، همراه است (شکل ۳۲-۲۱). در مبتلایان به سیروز، کد نمی‌تواند آموباک را با سرعت کافی به اوره



شکل ۳۲-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در زمان بیماری کبدی

و گلوتامین تبدیل کند و میزان آمونیاک خون افزایش می‌یابد. شنت خون در اطراف کبد و تداخل با چرخه گلوتامین داخل سلولی (ص ۱۰۱۸) این مشکل را تشدید می‌کند. آمونیاک با معده، کبد، میبار، گلوتامین، و بازو و اندام‌ها در میبار و روده و کبد و ریه‌های روده که در آن اوره‌از باکتریایی اوره را به آمونیاک و دی‌اکسید کربن تجزیه می‌کند، تولید می‌شود. میزان آمونیاک به‌خصوص بعد از خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش (یعنی خونریزی از مری، معده و دوازدهه) افزایش می‌یابد. در گذشته، این موضوع به وجود میزان بالای پروتئین خون نسبت داده می‌شد، ولی اخیراً ترکیب اسید آمینه‌ای غیر معمول هموگلوبین به عنوان علت مطرح شده است. هموگلوبین در کل فاقد ایزولوسین است و بنابراین جذب اسیدهای آمینه حاصل از تجزیه هموگلوبین منجر به کاهش پلاسمایی ایزولوسین می‌شود که نتیجه آن اختلال در سنتز پروتئین و بنابراین افزایش میزان خالص تجزیه پروتئین و تولید آمونیاک می‌باشد. سمیت آمونیاک برای سیستم عصبی مرکزی منجر به اغماء می‌شود که گاهی در مبتلایان به نارسایی کبدی مشاهده می‌گردد. در بیماری کبدی پیشرفته، اسیدهای آمینه شاخه‌دار کاهش می‌یابند، در حالی که میزان اسیدهای آمینه آروماتیک افزایش می‌یابد که نتیجه آن کاهش نسبت فیشر^۱ می‌باشد که خود به صورت نسبت مولی اسیدهای آمینه شاخه‌دار به اسیدهای آمینه آروماتیک تعریف می‌گردد. این دو گروه اسیدهای آمینه توسط یک سیستم حامل به داخل مغز انتقال داده می‌شوند. به دلیل کمبود اثر رقابتی ناشی از اسیدهای آمینه شاخه‌دار، افزایش برداشت اسیدهای آمینه آروماتیک توسط مغز ممکن است منجر به افزایش سنتز نوروترانسمیترهایی نظیر سروتونین شود که مسئول برخی ناهنجاری‌های عصبی بیماری

1 Fischer ratio



شکل ۳۳-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل یافت‌ها در نارسایی کلیوی.

کاهش سطح کراتینین مهمی برای تشخیص نارسایی کلیه است (IGF 1). می‌تواند به عنوان یک شاخص برای تشخیص نارسایی کلیه استفاده شود. IGF 1 در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه کاهش می‌یابد. عضلاتی رنج می‌برند، آنها همچنین مقاومت به انسولین را دارند و ممکن است دچار دیابت قندی باشند. بالاخره، در نارسایی کلیه آشکار، اغلب بیماران به دلیل هیپوکلسمی فوت می‌نمایند، زیرا کد نمی‌تواند با گلوکونوزنز گلوکز خون را حفظ کند.

بیماری کلیوی

در بیماری کلیوی مزمن، میزان اسیدهای آمینه‌ای که به‌طور طبیعی توسط کلیه متابولیزه می‌شوند (گلیوتامین، پرولین و سیتروالین) افزایش یافته و محصولات نیتروژنی انتهایی، برای مثال اوره، اسیداوریک و کراتینین، نیز تجمع می‌یابند (شکل ۳۳-۲۱). این حالت با میزان مصرف غذایی بالای پروتئین یا تسریع پروتئولیز بدتر می‌شود. از آنجایی که باکتری‌های روده قادر به تجزیه اوره به آمونیاک هستند و کد از آمونیاک و α -کتو اسیدها برای سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری استفاده می‌کند، رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات و مصرف محدود اسیدهای آمینه ولی تا حد امکان حاوی اسیدهای آمینه ضروری، سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری از ترکیبات چرخه TCA توسط کبد را تضمین می‌کند. این نوع رژیم درمانی ممکن است نیاز به دیالیز را به تأخیر اندازد، ولی این نوع درمان به میزان زیادی توسط مؤسسه نخبستین^۱ دیالیز جایگزین شده است. ناهنجاری دیگر در بیماران دیالیزی، کمبود کربن تین حاصل از کاهش

1. Earlier investigation



شکل ۲۱-۳۴ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام مصرف الکل.

در یک فرد سالم، کبد به دلیل داشتن ذخیره‌های گلیکوژن و چربی، می‌تواند به خوبی با افزایش مصرف الکل مقابله کند. اما در افرادی که دچار بیماری‌های کبدی هستند، این موضوع می‌تواند منجر به مسمومیت کبدی و اسکلزی به دلیل کاهش توانایی این بافت‌ها در اکسیداسیون اسیدهای چرب شود.

مصرف الکل

کبد مسئول اصلی مراحل ابتدایی کاتابولیسم الکل است.



ولین واکنش که توسط الکل دهیدروژناز کاتالیز می‌گردد، در سیتوزول تولید NADH می‌کند؛ دومین واکنش که توسط آلدهید دهیدروژناز کاتالیز می‌شود، نیز تولید NADH ولی در فضای ماتریکسی میتوکندری می‌کند. کبد NADH حاصل را از طریق رجحیر انتقال الکترون میتوکندریایی به مصرف می‌رساند. مصرف حتی مقادیر کم اتانل مقدار بسیار زیادی NADH تولید می‌کند. اثری‌های درگیر در گلوکونوژنز (لاکتات دهیدروژناز و حالات دهیدروژناز) و اکسیداسیون اسیدهای چرب (β -هیدروکسی آسید-کوآ دهیدروژناز) نیاز به NAD^+ به عنوان سوسترا دارد. لذا این مسیرها با مصرف الکل مهار می‌شوند (شکل ۲۱-۳۴) و

هپوگلیسمی و تجمع تری‌آسیل‌گلیسرول‌های کبدی (کبد چرب) نیز ممکن است رخ دهد. لاکتات ممکن است به دلیل ممانعت تبدیل لاکتات به گلوکز تجمع یابد، ولی به‌دورت سبب اسیدوز متابولیک شدید می‌شود.

میتوکندری‌های کبدی ظرفیت محدودی برای اکسیداسیون استات به CO_2 دارند، زیرا چرخه TCA توسط مقادیر بالای NADH و ATP حاصل از اکسیداسیون اتانل مهار می‌شود. هر ممانعت دیگری می‌تواند استات را از طریق چرخه TCA به CO_2 اکسید کند. استالدئید همچنین می‌تواند از کبد فرار کرده و به راحتی پیوندهای کربالانی را با گروه‌های وضعه‌داری ایجاد کند که در ترکیبات دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مهم وجود دارند. تولید اداکت‌های استالدئید با پروتئین‌های موجود در کبد و خون حیوانات و انسانی که الکل مصرف کرده است، نشان داده شده است. درست همانند هموگلوبین H_1C به عنوان معیاری از کنترل گلوکز در بیماران دیابتی، این نوع اداکت‌ها ممکن است نشانگری برای میزان مصرف الکل در گذشته باشد.

تعادل اسید-باز

تنظیم تعادل اسید-باز، همانند دفع نیترژن، بین کبد و کلیه مشترک می‌باشد. هرچند کبد به‌نسبت کاملاً اکسید کننده‌ای می‌باشد، معجزه به‌طور کلی محصولات حتمی H_2O ، CO_2 ، اوره می‌شود، اکسیداسیون اسیدهای آمینه دارای بار مثبت اورتین، لیرین و هیستیدین و حاوی سولفور متیوین و سیستئین معجزه به تولید خالص پروتون (اسید) می‌شود. برای مثال،



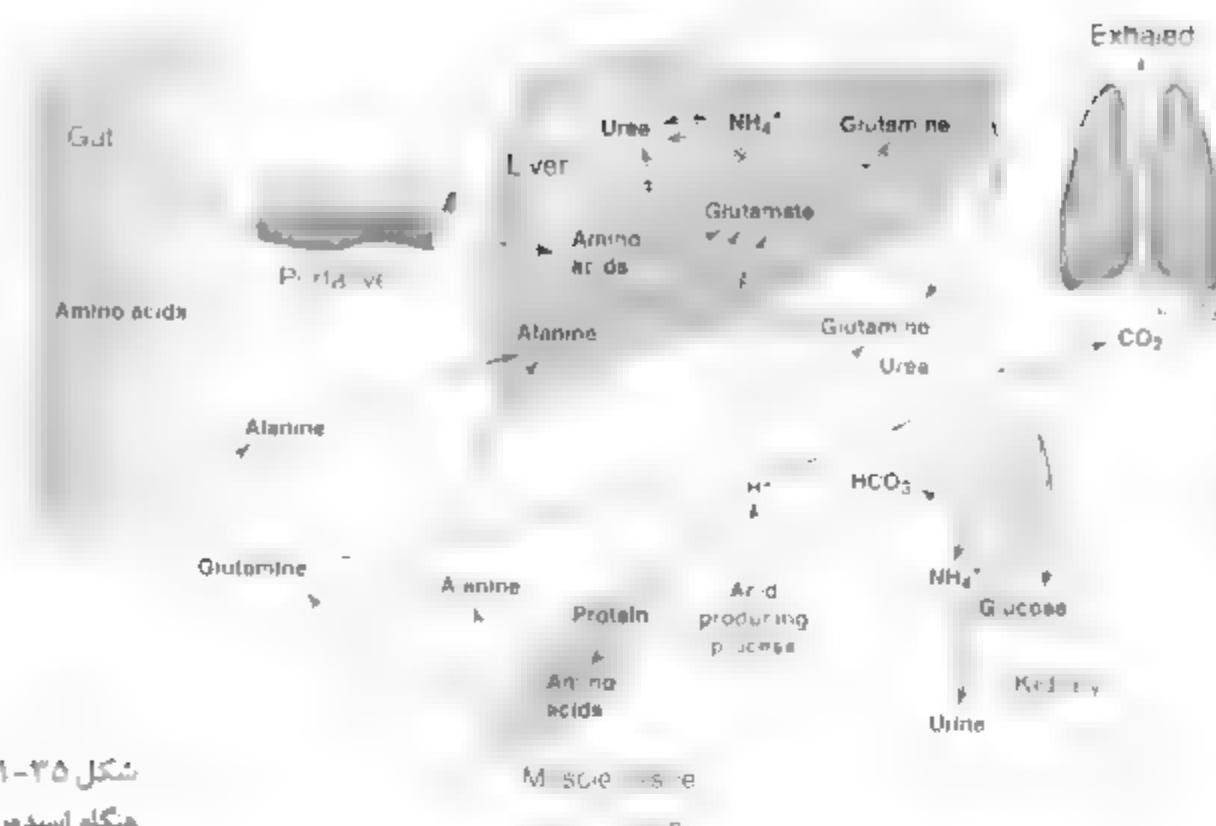
مقداری از این پروتون‌ها طی کاتابولیسم کامل اسیدهای آمینه دارای بار منفی گلوتامات و آسپارات مصرف می‌شود، ولی این پروتون‌ها کاملاً حذف نمی‌شوند.



لذا برای تعادل اسید-باز، لازم است پروتون‌های اضافی با میزان اکی‌والان برابر خنثی گردند. در کلیه، گلوتامین به راحتی برداشت، توسط گلوتامیناز به گلوتامات دامینه، توسط گلوتامات دهیدروژناز به طریق اکسیداتیو به α -کتوگلوئارات دامینه و توسط آنزیم‌های چرخه TCA به ملات تبدیل می‌شود که خود تولید گلوکز می‌کند.

مجموع تمامی مراحل تولید خالص گلوکز و از آن مهم‌تر تولید یون‌های آمونیم و بیکربنات را نشان می‌دهد.



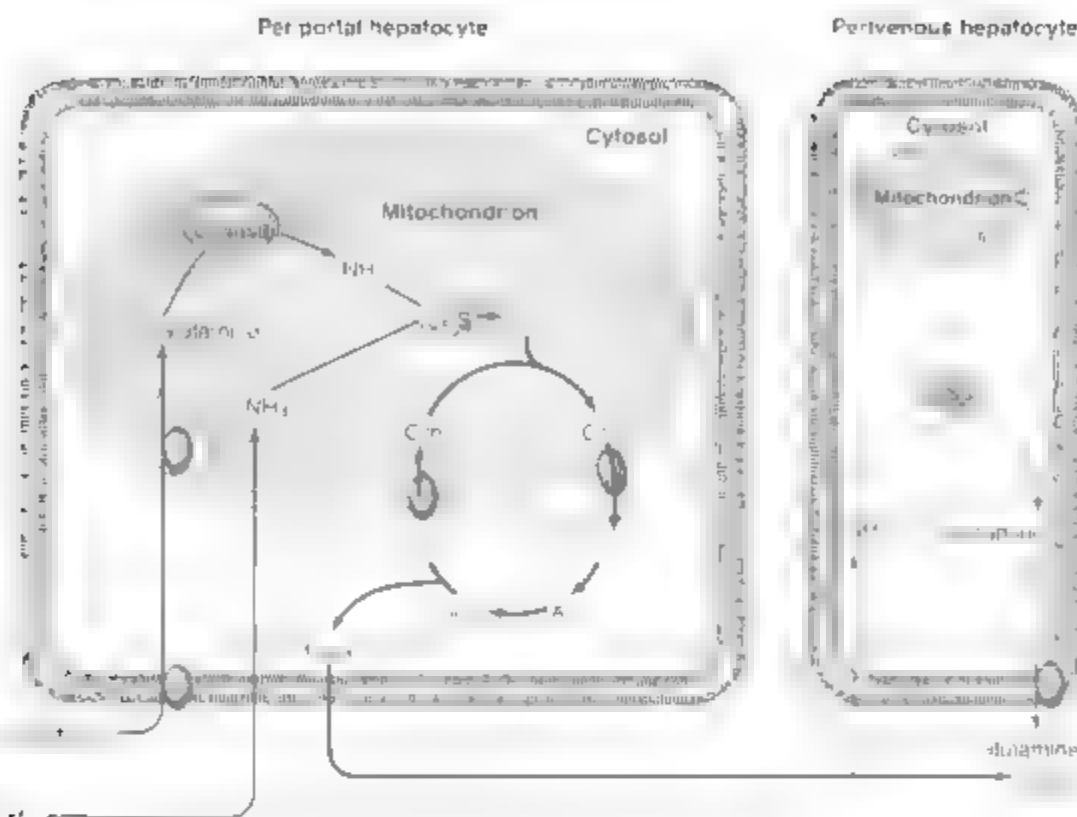


شکل ۳۵-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام اسپدور.

۱- در این مبحث، طرح کلیه مسائل و مسائل خاصه از طریق معادله درجه دوم حل می شود.



CO₂ در ریه‌ها آزاد می‌شود و به موجب آن به شکل مؤثری پروتون‌های (اسید) اضافی حاصل از اکسیداسیون اسیدهای آمینه حذف می‌گردد. در اسیدوز متابولیک (شکل ۳۵-۲۱)، اسید —ی در بدن نسبت به حالت طبیعی تولید می‌گردد، زیرا برخی فرایند‌های متابولیکی، مثال تولید اسید لاکتیک توسط گلیکولیز بی‌هواری یا تولید اسید β -هیدروکسی بوتیریک توسط کتوزیز، خارج از کنترل می‌باشند. در این شرایط، گلوتامیناز کلیدی، گلوتامات دهیدروژناز، فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز و انتقال دهنده میتوکندریایی گلوتامین الف، شده ناستر گلوکر از گلوتامین توسط واکنش‌های فوق تسریع گردد. نتیجه افزایش دفع ادراری یون‌های آمونیوم و تولید بیشتر یون بیکربنات برای خنثی سازی اسید می‌باشد. در حالت اسیدوز متابولیک، کبد با ستر اوره کمتر تطابق پیدا می‌کند که نتیجه آن فراهم سازی گلوتامین بیشتر برای کلیه است. حالت عکس در زمان آلکالوز رخ می‌دهد. ستر اوره در کبد افزایش یافته، در حالی که ستر گلوکر، ترشح یون آمونیوم و تولید بیکربنات توسط کلیه کاهش می‌یابد. کبد سربوشت گلوتامین را توسط یک چرخه داخل سلولی تنظیم می‌کند که مستلزم سربوشت‌های کندی اطراف ورید باب در نزدیکی شریانچه و وریدچه باب و سلول‌های کندی



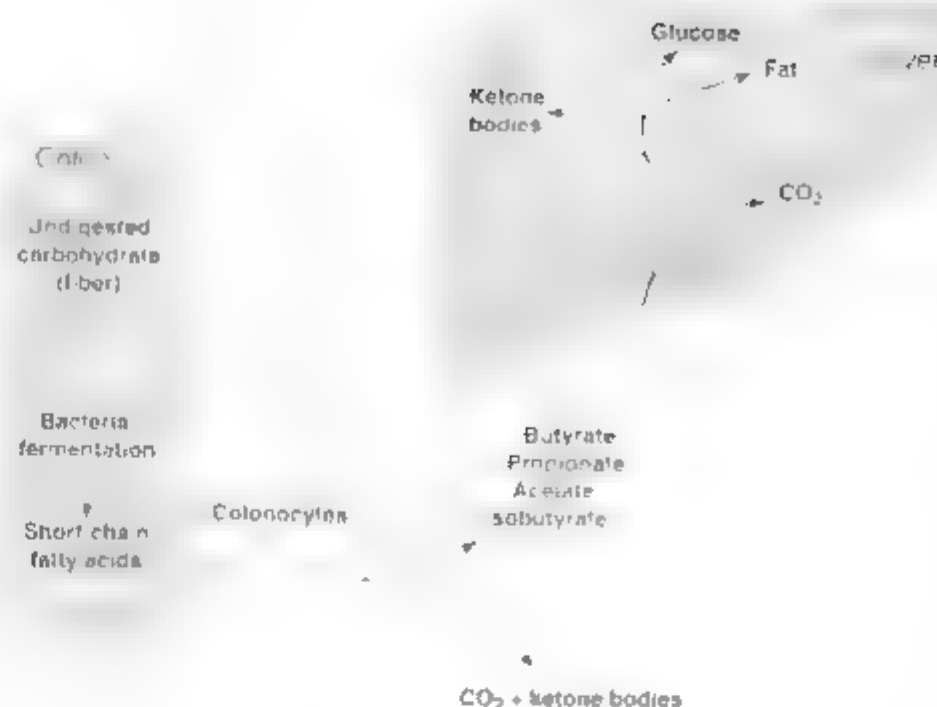
شکل ۲۱-۳۶ چرخه گلوتامین بین سلولی کبد
مجموعه ها: Glnase - گلوتامیناز، GS - گلوتامین سنتاز
CPS - کربامیل فسفات سنتاز، CP - کربامیل
فسفات، Cit - سیترویلین، AS - آرژینینوسوکسیمات،
Arg - آرژینین، Orn - اورنیتین.

طریق شریان کبدی و ورید باب وارد کبد شده و از طریق ورید مرکزی کبد را ترک می‌کند. کبد به واسطه و به‌وسیله‌ی چرخه و در سیرهای سی‌سی صرف‌نات می‌کند. چرخه به‌وسیله‌ی کبد می‌کند. سیرهای سی‌سی به‌واسطه‌ی وری‌سی وری‌سی می‌شود (ص ۱۴۱). گلوتامینی که وارد سلول‌های دوروریدی می‌شود، به یون آمونیوم برای سنتز اوره هیدرولیز می‌شود. لذا قسمت اعظم گلوتامین و نیتروژن آمونیاکی که وارد کبد می‌شود، به شکل اوره خارج می‌گردد. یون آمونیومی که تبدیل به اوره نمی‌شود، توسط گلوتامین سنتاز موجود در سلول‌های کبدی دوروریدی به گلوتامین تبدیل می‌گردد.

گلوتامین قبل از اینکه دوباره وارد چرخه گلوتامین در سلول‌های کبدی دوروریدی شود، به داخل گردش خون آزاد می‌گردد. لذا در کبد، آزادسازی یون آمونیوم توسط گلوتامیناز برای سنتز اوره و مصرف آن در سنتز گلوتامین، برای حفظ میزان پایین آمونیاک خون مهم است. در اسیدوز، مقداری از گلوتامین خون از هیدرولیز کبدی فرار می‌کند، زیرا به‌دست گلوتامین توسط سلول‌های کبدی و فعالیت گلوتامیناز به‌طور نسبی با کاهش pH خون مهار می‌شود. وقتی pH خون کاهش می‌یابد، کربامیل فسفات سنتاز سلول‌های کبدی دوربابی نیز فعالیت کمتری دارد که سنتز اوره را محدود می‌کند. این به سلول‌های دوروریدی اجازه تبدیل یون آمونیوم بیشتر به گلوتامین را می‌دهد و گلوتامین بیشتری را برای تولید یون بیکربنات توسط کلیه‌ها در دسترس قرار می‌دهد.

کولون

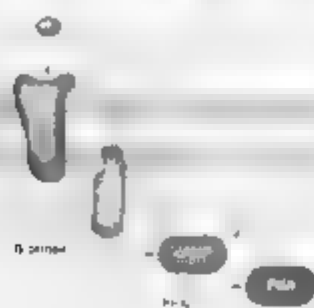
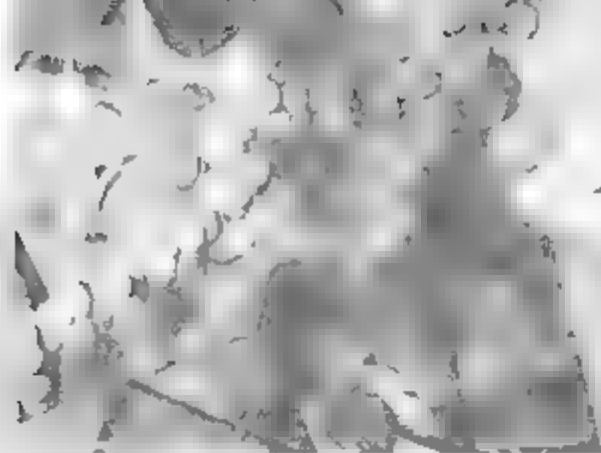
زوده کوچک از گلوتامین به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند، ولی کولون از اسیدهای چرب زنجیر کوتاه بوتیرات، پروپیونات، ایزوبوتیرات و استات (شکل ۲۱-۳۷) حاصل از تخمیر



شکل ۳۷-۲۱ اثر تخمیر باکتریایی، سوخت برای سلولهای کولون تولید می‌شود.



باکتریایی اجزاء غذایی جذب نشده، غالباً کربوهیدرات‌هایی نظیر فیبر و پکتین، در مجرا استفاده می‌کند. از آنجایی که در غیر این صورت این ترکیبات از طریق مدفوع دفع خواهند شد، به واسطه سلول‌های کولون می‌تواند به عنوان منبع انرژی برای تولید انرژی استفاده شود. اسیدهای چرب تولید شده، که پس از ورود به سلول‌های کولون تولید می‌شوند، برای استفاده کولون، به عنوان منبع انرژی برای تولید انرژی استفاده می‌شوند. کولون از بوتیرات تولید اجسام کتونی کرده و آنها را برای استفاده توسط بافت‌های غیرکتونی، به داخل خون باب آزاد می‌کنند. وقتی عمل جراحی انجام می‌شود که کولون را بای پس می‌کند، برای مثال در ایلئوستومی، برخی بیماران دچار کولیت الکراهی می‌شوند. در برخی بیماران، محلول‌های تنفیه حاوی اسیدهای چرب زنجیر کوتاه منجر به بهبودی کولیت شده است.



بیوشیمی هورمون‌ها

۲۲-۱ • مقدمه ۱۱۷۴

• هورمون‌ها و سیستم آبخاری هورمونی ۱۱۷۲

• سنتر هورمون‌های پل‌پیتی و

مقل از اسیدهای آمینه ۱۱۸۳

۲۲-۱ • پیام‌رسانی هورمون‌های پروتئینی ۱۱۹۳

۲۲-۵ • گیرنده غشایی هورمون‌ها ۱۲۰۱

۲۲-۶ • آبخارهای هورمونی داخل سلولی:

پروتئین کینازها ۱۲۰۶

۲۲-۷ • هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶

۲۲-۸ • گیرنده هورمون‌های استروئیدی ۱۲۳۳

ارباطات بالسی

۲۲-۱ • کم‌کاری هیپوفیز ۱۱۸۳

۲۲-۲ • بلوغ رودرس ۱۱۹۷

۲۲-۳ • کاهش فعالیت کیماری گیرنده

اسپونین در دیابت قندی حاملگی

۲۲-۴ • قرص‌های ضد بارداری خوراکی ۱۲۲۹

۲۲-۵ • سندروم میترلوکوریونیکونید اضافی

واضح ۱۲۳۶

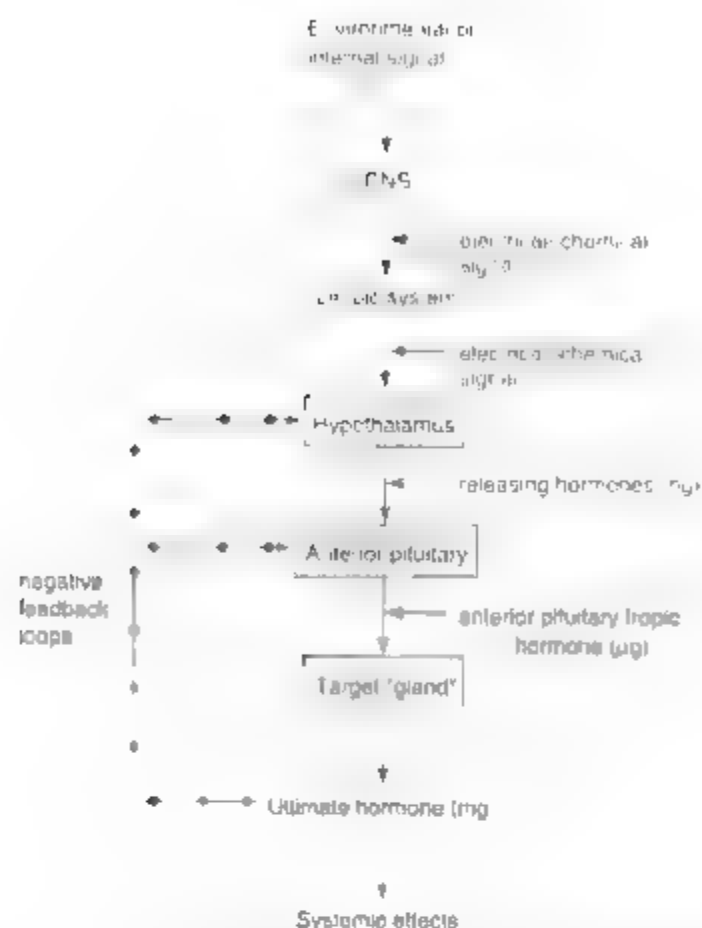
۲۱-۶ • جهش گیرنده میترلوکوریونیکونید منجر

به افزایش فشارخون و توکسمی

حاملگی می‌شود ۱۲۳۹

مفاهیم کلیدی

- آبخار هورمونی اشاره به (۱) سنتر و ترشح هورمون‌های آزادکننده اختصاصی توسط تورون‌های هیپوتالاموسی، (۲) اثر تحریکی هورمون‌های آزادکننده بر روی سنتر و ترشح هورمون‌های ترریک توسط سلول‌های اختصاصی لب هیپوفیز قدامی، و (۳) اثر تحریکی هورمون‌های ترریک در افزایش سنتر و ترشح هورمون‌های اختصاصی توسط غده آندوکراین هدف، دارد.
- برخی ژن‌های مربوط به هورمون‌ها، پروتئین‌های بزرگی را کد می‌کنند که خود به عنوان پیش‌ساز تعدادی از پروتئین‌های کوچکتر عمل می‌کند که فعالیت‌های هورمونی مشخص دارند. ژن‌های دیگر، چندین نسخه یک هورمون را کد می‌کنند.
- نورینی نفرین و اپی نفرین در مدولای آدرنال از تیروزین سنتر می‌شوند. سنتر هورمون‌های تیروئیدی با افزودن ید به داخل ریشه‌های تیروزین تیروگلیکولینی صورت می‌پذیرد که در داخل مجرای فولیکول‌های غده تیروئید ذخیره شده است.
- هورمون‌های پروتئینی پیام‌های خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های غشایی اختصاصی با تمایل بالا انتقال می‌دهند که نتیجه آن افزایش پیامبرهای دوم ثانویه داخل سلولی شامل AMP حلقوی، GMP حلقوی، اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات، دی‌آسیل گلیسرول و فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴،۳-تریس فسفات می‌باشد.
- چرخه تخمدانی در خانم‌ها توسط ترشح ضربانی و دورهای هورمون آزادکننده



شکل ۲-۲۲ آبهار هورمونی پیام‌ها از CNS تا هورمون نهایی غده هدف آخري بافت تولدکننده هورمون در اين آبهار است که توسط هورمون مناسبی از هیپوفيز قدامی تحریک می‌شود. مثال‌ها شامل غده تیروئید، کورتکس آدرنال، تخمدان، و بیضه‌ها می‌باشند. هورمون نهایی فوس پس‌بوردی منفی را بر روی محل‌های تولید هورمون‌های واسطه در این آبهار ایجاد می‌کند. مقادیر (نانوگرم [ng] میکروگرم [μg] و میلی‌گرم [mg]) کثیت‌های نسبی هورمون آزادشده را نشان می‌دهد.

ممکن است یک آبهار واقعی باشد، زیرا نه تنها میزان هورمون تولیدی در سطوح متوالی هیپوفيز، هیپوفيز قدامی و غده هدف افزایش می‌یابد، بلکه همچنین نیمه عمر ($t_{1/2}$) هورمون‌های انتقالی از طریق خون با پیشرفت در این توالی بیشتر می‌شود.

یک هورمون اختصاصی را در نظر بگیرید که از طریق این آبهارها ترشح می‌شود. یک استرس محیطی نظیر تغییر در درجه حرارت، صدا یا تروما منجر به ارسال پیامی به ساختمان هیپوکامپ در سیستم لیمبیک برای آزادسازی مقدار مشخصی یک هورمون ردکننده هیپوفيز لیموسی، یعنی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، می‌شود که نیمه-عمر آن در گردش خون چند دقیقه است. CRH از طریق سیستم باب بسته به سمت پایین و به داخل هیپوفيز قدامی می‌رود و در آنجا با اتصال به گیرنده مربوطه در غشاء سلول‌های کورتیکوتروپیک، سبب آغاز حوادث داخل سلولی می‌شود که نتیجه آن آزادسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) و β -لیپوتروپین می‌باشد. ACTH به میزان میکروگرم آزاد شده و نیمه-عمری بیش از CRH در گردش خون به واسطه سه گیرنده‌های مخصوصه با اتصال باید که بر روی غشاء سلول‌های موجود در ناحیه فاسیکولائای کورتکس آدرنال (غده هدف) بیان می‌شوند. در این محل، ACTH سستز و آزادسازی مقادیر میلی‌گرم هورمون استروئیدی کورتیزول را افزایش می‌دهد. نیمه-عمر کورتیزول موجود در گردش خون بیش از ACTH است. سپس کورتیزول به سلول‌های هدفی در سرتاسر بدن اتصال می‌یابد که گیرنده‌های

جدول ۱-۲۲ • هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی^۱

هورمون آزادکننده	تعداد آمپدهای آمپده	هورمون هیپوفیز فذامی آزادشده یا مهارشده
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	۳	تیروتروپین (TSH)
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	۱۰	هورمون‌های تولیدکننده جسم زرد و محرک فولیکولی (LH و FSH) در یک نوع سلول؛ لکوتروپین C4 (LTC4) نیز می‌تواند LH و FSH را با مکانیسم متفاوتی زد کند
فاکتور مهارکننده آزادسازی گوتروتروپین (GnRIF)	۶۱	ACTH، β -لیپوتروپین (β -LPH)، و مقدری β -اندورفین
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	۹	تحریک فعالیت CRH بر آزادسازی ACTH
آرژینین وازوپرسین (AVP)	۸	تحریک فعالیت CRH بر آزادسازی ACTH
Ala ^{۱۱} II		به‌طور صعبی ACTH را آزاد می‌کند
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)	۲۹	آزادسازی هورمون رشد (GH)
سوماتواستاتین (هورمون مهارکننده آزادسازی هورمون رشد، GHIH)	۱۲	مهار آزادسازی هورمون رشد
سند هیپوتالاموسی آزادکننده گاسترین		مهار آزادسازی GH و PRL
د-آزادکننده پرولاکتین (PRF)		آزادسازی پرولاکتین (PRL)
و-مهارکننده آزادسازی پرولاکتین (PIF)		شواهد جدید نشان می‌دهند که یک پپتید ممکن است درمیان ساند مهار کننده هیپوفیزی PRL
		مها محرک و ممکن است ساند CRH را آزاد کند
		اگسی‌توسین ممکن است مانع آزادسازی PRL شود

^۲ هورمون محرک - ملانوسین (MSH) یکی از محصولات اصلی قسمت میانی هیپوفیز (بخش ۵-۲۳) در موش صحرایی است و تحت سلول‌های آمپریک قرار دارد. انسداد گیر ممکن است α -MSH و سلول‌های قسمت میانی - مانند ترشح کند، گرچه این احتمال از نظر آناتومیک در انسان مجزاست.

واژوپرسین در اجسام سلولی متفاوت نورون‌های هیپوتالاموسی ستر می‌شود. ستر وازوپرسین عمدتاً در هسته سوپراپنیک و ستر اگسی‌توسین عمدتاً در هسته پاراوتریکولار رخ می‌دهد. آزادسازی این هورمون‌ها از هیپوفیز حتمی مستقل بوده و در پاسخ به محرک‌های متفاوتی رخ می‌دهد.

پیام‌های شدیداً اختصاصی سبب آزادسازی هورمون‌های پلی‌پپتیدی در طول این می‌شوند. به همین دلیل، نورون‌های آمپریکی^۱ که دوپامین و یا سروتونین را آزاد می‌کنند، به نورون‌هایی می‌رسند که در ستر و ترشح هورمون‌های آزادکننده از هیپوتالاموسی نقش دارند. هورمون‌های آزادکننده در جدول ۱-۲۲ خلاصه شده‌اند. نورون‌های آمپریک به انواع مختلف پیام‌های داخلی و خارجی پاسخ می‌دهند. فعالیت آنها منول آزادسازی ضربانی^۲ هورمون‌هایی نظیر هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) و آزادسازی دوره‌ای ریتمیک^۳ هورمون‌هایی نظیر کورتیزول است.

۱ Vminergic neuron

۲ Pulsatile release

۳ Rhythmic cyclic release

یکی از خصوصیات برجسته آشار هورمونی (شکل ۲۲-۳)، اثر پس‌نورده منفی است که در زمانی عمل می‌کند که هورمون بهایی به مقادیر بالای کافی ترشح شده است. در قوس پس‌نورده بلند، هورمون بهایی به گیرنده مربوطه در و یا بر روی سلول‌های هیپوفیز قدامی، هیپوتالاموس و CNS اتصال یافته و مانع ستر و ترشح بیشتر هورمون‌های آزادکننده می‌شود. در قوس پس‌نورده کوتاه، هورمون ترئوپیک هیپوفیزی از طریق یک گیرنده مرتبط، اثر پس‌نورده منفی را بر روی هیپوتالاموس به وجود می‌آورد. در قوس‌های پس‌نورده فوق‌العاده کوتاه^۱، فاکتور آزادکننده هیپوتالاموسی با اثر پس‌نورده بر روی هیپوتالاموس مانع ترشح بیشتر خود می‌شود.

هورمون‌های پلی‌پپتیدی اصلی و فعالیت‌های آنها

به دلیل آنکه ارتباطات سلولی بسیار اختصاصی است، تعجب‌آور نیست که هورمون‌های متعددی در بدن وجود دارند و هورمون‌های جدیدی نیز در حال کشف هستند. جدول ۲۲-۲ برخی هورمون‌های پلی‌پپتیدی اصلی و فعالیت‌های آنها را فهرست کرده است و نشان می‌دهد که بسیاری از هورمون‌ها سبب آزادسازی هورمون‌های دیگر می‌شوند. این به خصوص همان حائی است که برای سیستم‌های آشاری هورمونی نظیر انواع نمایش داده شده در اشکال ۲۲-۲ و ۲۲-۳ وجود دارد.

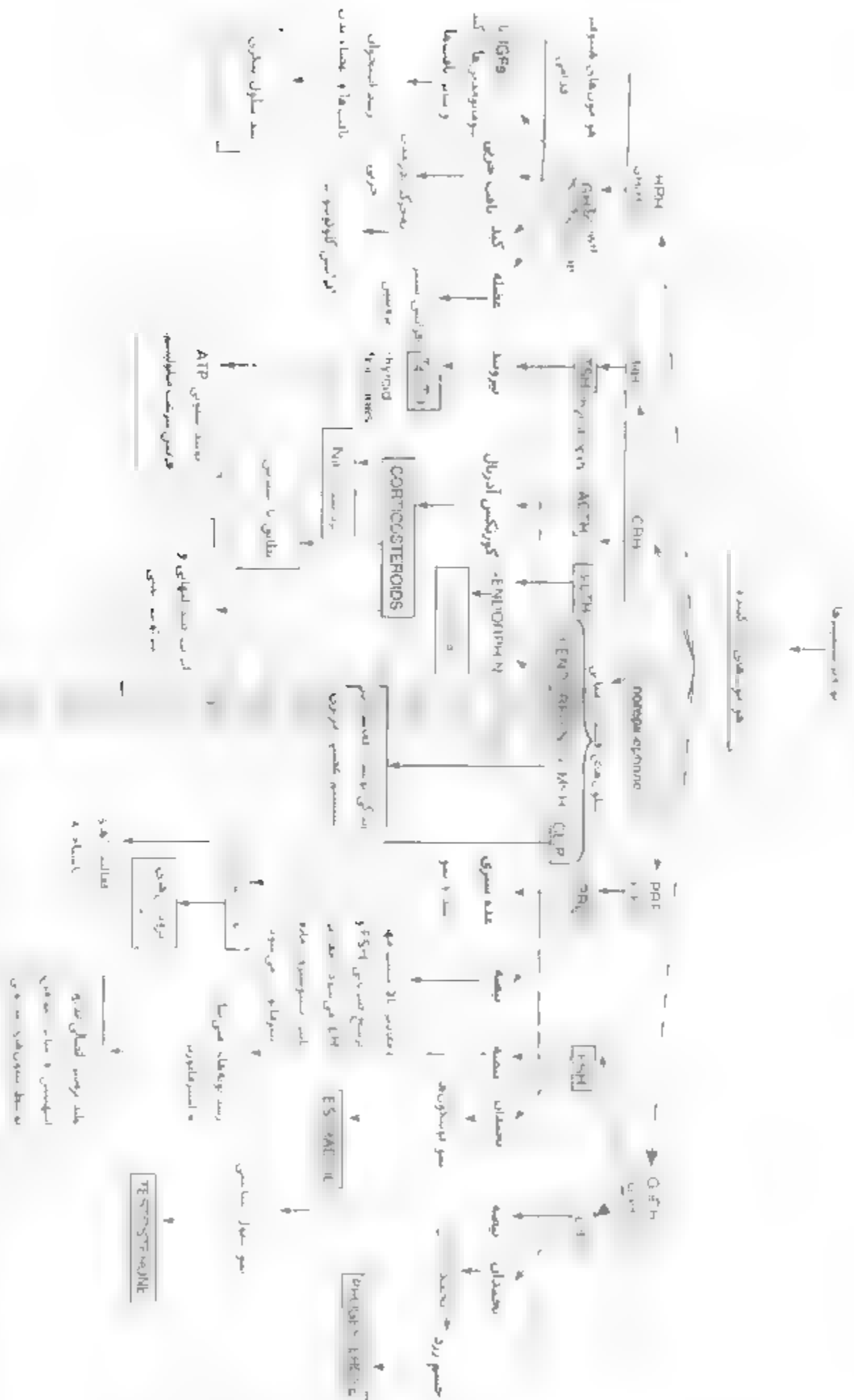
هورمون‌های پلی‌پپتیدی هیپوفیز قدامی

هورمون‌های پلی‌پپتیدی هیپوفیز قدامی همراه با هورمون‌های کنترل‌کننده آزادسازی آنها از هیپوتالاموس در شکل ۲۲-۴ نشان داده شده‌اند. هورمون‌های اصلی شامل هورمون رشد (GH)، تیروتروپین یا هورمون محرک تیروئید (TSH)، β -اندورفین (از سلول‌های قسمت میانی - مانند^۲)، α -MSH (از سلول‌های قسمت میانی - مانند)، β -MSH (از سلول‌های قسمت میانی - مانند)، پپتید حدوداوسط کورتیکوتروپین - مانند^۳ (CLIP؛ از سلول‌های قسمت میانی - مانند)، پرولاکتین (PRL)، هورمون محرک فولیکولی (FSH) و هورمون تولیدکننده جسم زرد (LH) می‌باشد. به غیر از TSH، FSH، LH که دیمرهایی با یک زیرواحد α - مشابه با یکسان هستند، سایر این هورمون‌ها شامل یک رنجیر پلی‌پپتیدی می‌باشد از آنجایی که لب میانی هیپوفیز در انسان رشد پیدا نکرده است، مقادیر α - و β -MSH اراد موجود در گردش خون مستأکم می‌باشد قابل توجه است، به خصوص در انسان، که گیرنده‌های MSH توسط ACTH شناسایی و فعال می‌شوند، زیرا ۱۳ اسید آمینه ابتدایی ACTH حاوی نولی α -MSH است به همین دلیل ACTH ممکن است یک عامل مهم در ایجاد رنگدانه در پوست باشد و ممکن است اهمیت آن، به خصوص در حالاتی که مقادیر خوبی ACTH بالا است، از MSH بیشتر باشد. عوارض بالینی کم‌کاری هورمون - ارتباط بالینی ۲۲-۱ آورده شده است.

1 Ultra short

2 Pars intermedia like cells

3 Corticotropin like intermediary peptide



مورزی بر محورهای هیپوتالامی-هیپوفیزی همراه با غدد درون‌ریزهای آرگاند هیتوآلوسپی و عضلاتهای آنها

جدول ۲-۲۲ + هورمون‌های پلی‌پپتیدی مهم موجود در بدن و فعالیت‌های مربوطه

منشاء	هورمون	فعالیت
هیپوتالاموس	هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)	عمل بر روی تیروتروپ برای آزادسازی TSH
	هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	عمل بر روی گنادوتروپ برای آزادسازی LH و FSH از یک سلول
	هورمون آزادکننده هورمون رشد یا سوماتوتروپین (GRH)	عمل بر روی سوماتوتروپ برای آزادسازی GH
	هورمون مهارکننده آزادسازی هورمون رشد یا سوماتوستاتین (GHI)	عمل بر روی سوماتوتروپ برای مهار آزادسازی GH
	هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	عمل بر روی کورتیکوتروپ برای آزادسازی ACTH و β -لیپوتروپین آنزیم‌های II و وازوپرسین سبب تحریک عمل CRH در آزادسازی ACTH می‌شوند
هیپوفیز قدامی	فاکتور آزادکننده پرولاکتین (PRF) (مخربی شناسایی شده است)	عمل بر روی لاکتوتروپ برای آزادسازی PRL
	فاکتور مهارکننده آزادسازی پرولاکتین (PIF) (مخربی شناسایی شده است؛ ممکن است یک هورمون پپتیدی بحب کسر دوم یا ممکن است خود دوپامین باشد)	عمل بر روی لاکتوتروپ برای مهار آزادسازی PRL
	تیروتروپین (TSH)	عمل بر روی سلول‌های فولیکول تیروئید برای آزادسازی T_4 (T_3)
	هورمون تولیدکننده جسم زرد (LH) (گنادوتروپین جعنی اسان، hCG، هورمون مشابهی از جعت است)	عمل بر روی سلول‌های لیدیک بیضه‌ها برای افزایش ستنز و آزادسازی تستوسترون، عمل بر روی جسم‌زرد تخمدان برای افزایش تولید و آزادسازی پروژسترون
	هورمون محرک تیروئید (FTH)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
هورمون‌های غده هیپوفیز قدامی	هورمون رشد (GH)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	β -اندورفین	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	پرولاکتین (PRL)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	هورمون محرک ملاتوسینی (MSH)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
هورمون‌های غده هیپوفیز قدامی	فاکتورهای رشد سول (IGF)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	هورمون تیروئید (T_4 / T_3) (هورمون مشتق از اسپدآمبه)	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	پپتیدهای اویپوئیدی	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	هورمون‌های گرانولوزای تخمدان؛ سلول‌های سربولی بیضه	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3
	هورمون‌های گرانولوزای تخمدان؛ سلول‌های سربولی بیضه	عمل بر روی سلول‌های تیروئید فولیکول‌ها برای افزایش ترشح T_4 و T_3

جدول ۲-۲۲ • (ادامه)

منشاء	هورمون	فعالیت
بافت چربی و هیپوفیز	ماده چربی و هیپوفیز (CLIP)	حاصل بحث ۲-۲۱: بافت چربی و هیپوفیز - بافت چربی و هیپوفیز
هورمون‌های پپتیدی که به پیام‌هایی غیر از هورمون‌های هیپوفیز قدامی پاسخ می‌دهند	آرژینین و آرژوپرمین (AVP)؛ هورمون ضدادرری (ADH)	بافرازش فعالیت اسمورسیتوز پاسخ می‌دهد که $[Na^+]$ خارج سلولی را حس می‌کند؛ سبب افزایش پارچدم آب از توبول دیستال کلیه می‌شود
سلول‌های β پانکراس در پاسخ‌ها به گلوکز و اجزاء دیگر خون	انسولین	پاسخ به رهاکس می‌کند و استرادیول؛ در زن شیرده سبب جریان یا خروج شیر می‌شود، در انقباضات رحمی در زمان زایمان نقش دارد؛ فاکتور لوتئولیتیک تولیدی توسط جسم زرد؛ کاهش مستر استروئید در بیضه‌ها افزایش مصرف بافتی گلوکز
سلول‌های α پانکراس در پاسخ‌ها به گلوکز و اجزاء دیگر خون	گلوکاگون	کاهش مصرف بافتی گلوکز برای افزایش گلوکز خون
ماده چربی و هیپوفیز	آنژیوتانسین II و III (AII و AIII)	رتیب در ابتدا به کاهش حجم خون یا کاهش $[Na^+]$ در ماکولا دسای کلیه پاسخ می‌دهد. AII/AIII لایه خارجی کورتکس آدرنال را در جهت مستر و آزادری آلدوسترون تحریک می‌کند
آزادسازی از دهلیزها در پاسخ به حجم بالای خون؛ تحت سبب هورمون‌ها	ANP	محرک برای آزادری هورمون‌ها در پاسخ به حجم بالای خون؛ تحت سبب هورمون‌ها
تولیدی در پلاسمه، روده و سایر بافت‌ها	برادی‌کینین	تعدیل اتساع عروقی وسیع منتهی به کاهش فشارخون
هیپوتالاموس و مخاط روده	نوروتنسن	اثر بر روده؛ ممکن است فعالیت‌های نوروترانسمیتری داشته باشد
هیپوتالاموس، CNS، و روده	ماده P	انتقال درد؛ افزایش انقباضات عضله صاف معری (GI)؛ افزایش ترشح سید معده
اعصاب و سلول‌های اندوکرین‌ها روده	نومیزین (پپتید زدکده گسترین معادل آن در پستانداران است)	تحریک انقباض کیسه صفرا و جریان صفرا؛ افزایش ترشح اسید معده و پپسین
آنتروم معده	گاسترین	تحریک سلول‌های آسینار پانکراس برای آزادسازی بیکربنات و آب جهت افزایش pH دوردده
دوازده در مقدار pH کمتر از ۴.۵	سکرتین	عمل به عنوان نوروترانسمیتر در سیستم عصبی خودکار محیطی؛ عضلات صاف را شکل می‌کند؛ ترشح آب و الکترولیت‌ها را از پانکراس و روده افزایش می‌دهد
هیپوتالاموس و معری گوارش	سوماتواستاتین (somatostatin)	عمل بر روی معر متعادل برای تمایز نهایی و شروع ستر هموکلورین
کلیه	ریلکسین	مهار انقباضات میومتر؛ شل نمودن لیگامان‌های لگنی و افزایش اتساع سرویکس
جسم زرد تخمدان	لاکتوتن جعنی انسان (hpl)	هماند PRL و GH عمل می‌کند
عده برقی	فاکتور رشد اپیدرمی	میتوزیک؛ تکثیر انواع مختلف سلول‌های اپیدرمی و این تثبیل را تحریک می‌کند

جدول ۲-۲۲ - (ادامه)

مشتاب	هورمون	فعالیت
تی‌موس	تی‌موپوپیتین (α- تیموزین)	تحریک فاکتوسینوز؛ تحریک تمایز پیش‌سازها به سلول‌های T؛ صلاحیت‌دار ایمنی
سلول‌های C پارافولیکولی غده تیروئید	کلسی‌توبین (CT)	کلسیم سرم را پایین می‌آورد
سلول‌های آندوتیمال غرق خونی	آندوتلین	انقباض عروقی

۸۳

۱۴۸

کم‌کاری هیپوفیز

هیپونالاموس توسط یک ساقه طریف حاوی سیستم باب به هیپوفیز قد می‌متصل است و از طریق این ساقه هورمون‌های آزادکننده‌ای که از هیپونالاموس شخ می‌شوند، به سلول‌های هیپوفیز قدامی دسترسی پیدا می‌کنند. در عشاء پلاسمایی این سلول‌ها، گیرنده‌های اختصاصی برای هورمون‌های آزادکننده قرار دارند. در اکثر موارد، سلول‌های مختلف گیرنده‌های متفاوتی را برای هورمون‌های آزادکننده بیان می‌کنند. این ارتباط بین هیپونالاموس و هیپوفیز قدامی ممکن است به‌طوری‌که هورمون‌های هیپوفیز قدامی به‌وسیلهٔ سلول‌های هیپوفیز قدامی به سلول‌های هیپوفیز قدامی می‌رسند. در این صورت، هورمون‌های هیپوفیز قدامی دیگر پیام‌های مربوط به آزادسازی هورمون‌های هیپوفیزی را دریافت نمی‌کنند. پان‌هیپوپیتوتارسم^۱ (کم‌کاری کلی هیپوفیز) وزه‌ای است که بری بیان کمبود کمی هورمون‌های هیپوفیز قدامی از آن استفاده می‌شود. در حالت وجود نومور غده هیپوفیز، تمامی هورمون‌های هیپوفیز قدامی ممکن است به یک میزان کاهش یابند و یا ممکن است شخ برخی از آنها رودتر از بقیه پابندید شود. لذا علامت پان‌هیپوپیتوتارسم غلب به‌آهستگی ایجاد می‌شود. در هر صورت، وقتی کم‌کاری هیپوفیزی

رح دهد، احتمال دارد منجر به یک وضعیت تهدیدکننده-حیات شود که در آن پرشک می‌بایست وسعت کاهش هر کدام ر هورمون‌های هیپوفیز، به‌خصوص ACTH، رعین کند. هورمون‌های هیپوفیز خدقی، شامل آکسی-توسین و واروپرسین، نیز ممکن است کاهش یابند که نتیجه آن افزایش دفع ادرار (کمبود واروپرسین) می‌باشد که می‌بایست مورد توجه قرار گیرد. کم‌کاری هیپوفیز قدامی می‌تواند منجر به کمبود هورمون‌های هیپوفیز قدامی شود. در این صورت، هورمون‌های هیپوفیز قدامی به‌وسیلهٔ سلول‌های هیپوفیز قدامی به سلول‌های هیپوفیز قدامی می‌رسند. در این صورت، هورمون‌های هیپوفیز قدامی دیگر پیام‌های مربوط به آزادسازی هورمون‌های هیپوفیزی را دریافت نمی‌کنند. پان‌هیپوپیتوتارسم^۱ (کم‌کاری کلی هیپوفیز) وزه‌ای است که بری بیان کمبود کمی هورمون‌های هیپوفیز قدامی از آن استفاده می‌شود. در حالت وجود نومور غده هیپوفیز، تمامی هورمون‌های هیپوفیز قدامی ممکن است به یک میزان کاهش یابند و یا ممکن است شخ برخی از آنها رودتر از بقیه پابندید شود. لذا علامت پان‌هیپوپیتوتارسم غلب به‌آهستگی ایجاد می‌شود. در هر صورت، وقتی کم‌کاری هیپوفیزی

1 Panhypopituitarism

۲۲-۳ • سنتز هورمون‌های پلی‌پپتیدی و مشتق از اسیدهای آمینه

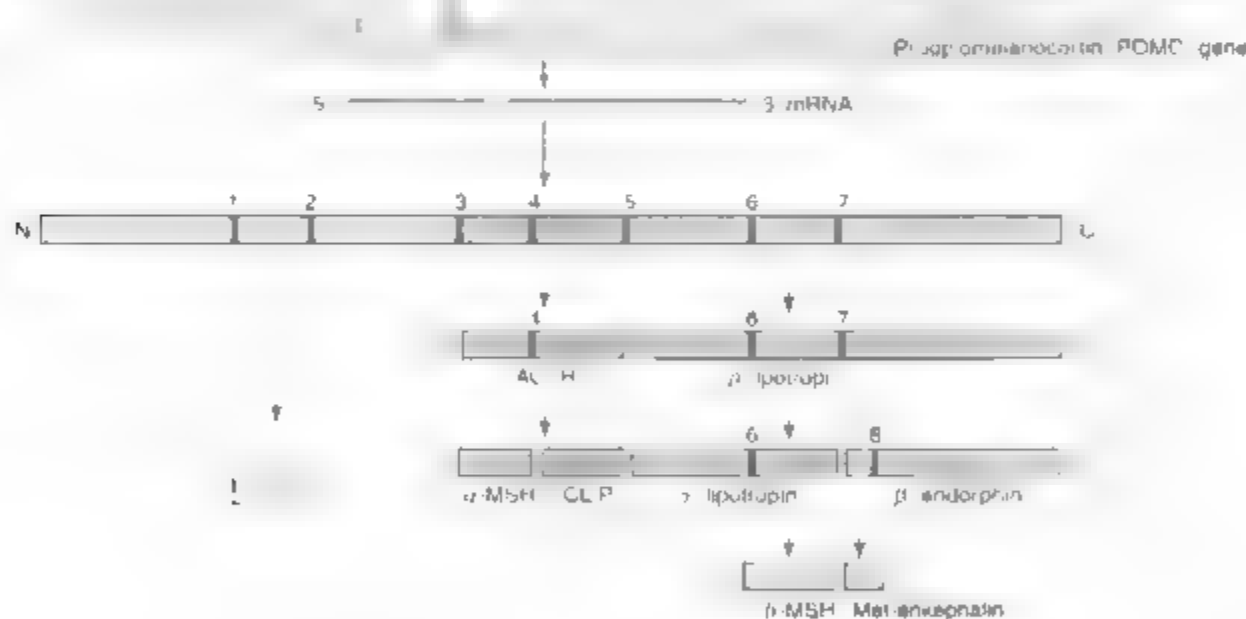
هورمون‌های پلی‌پپتیدی: ژن‌های کدکننده

هتی مربوط به هورمون‌های پلی‌پپتیدی حاوی توالی کدکننده برای هورمون و عناصر ری فرادست ژن ساختمانی هستند. در برخی موارد، بیش از یک هورمون توسط یک ژن می‌شود. برای مثال، پروایپومالانوکورتین حداقل ۹ هورمون سیدی را از یک محصول ژنی

تولید می‌کند. همان‌طور که در مورد بسیاری از هورمون‌های پروتئینی دیگر دیده می‌شود، هم هورمون ضدادراری (ADH، وروپرسین) و هم اکسی‌توسین به شکل پره‌هورمون ستر می‌شوند. پره‌هورمون‌های تولیدی حاوی قطعاتی تحت عنوان نوروفیزین هستند که در هنگام انتقال به هیپوفیز قدامی جدا می‌شود. در هنگام ترشح، مقادیر برابر هورمون و نوروفیزین آن وارد گردش خون می‌شوند. پس نوروفیزین هم به همان هدف که نوروفیزین ساخته شده تا به آن

پرواپیوملانوکورتین پیش‌سازی برای هورمون‌های متعدد است

پرواپیوملانوکورتین پیش‌ساز چندین هورمون است که عبارتند از ACTH، β -لیپوتروپین، γ -لیپوتروپین، α -MSH، γ -MSH، CLIP و β -اندورفین به همراه β -MSH و انکالین‌های بالقوه. (شکل ۵-۲۲) تمامی این هورمون‌ها به‌طور همزمان در یک نوع سلول بیان می‌شوند، ولی در سلول‌های مجزا بر اساس محتوای پروتئین‌های اختصاصی، کنترل‌های متابولیکی و سطح‌کننده‌های موجود در آنها، تولید می‌گردد. بدین ترتیب که پرواپیوملانوکورتین در هر دو کورتیکوتروپ‌های هیپوفیز قدامی و سلول‌های قسمت میانی بیان می‌شود، محرک‌ها و محصولات آنها متفاوت هستند (جدول ۳-۲۲). قسمت میانی یک ساختمان آناتومیکی مجزا است که در برخی گونه‌ها بطور موش صحرایی بین هیپوفیز قدامی و خلفی وجود دارد. شکل ۵-۲۲ در انسان وجود یک قسمت مشابهی یک ساختمان ناممکنی مح



شکل ۵-۲۲ CLIP، γ -لیپوتروپین، و β -اندورفین آزاد شوند. مقداری از β -لیپوتروپین ممکن است بیشتر تجربه شده و تولید β -اندورفین کند. هیپوفیز قدامی تحت کنترل مثبت CRH و محرک آن، آرژینین و اروبیرسین (AVP) و آنزیم‌تاسین II قرار دارد. AVP به تنهایی سبب آزادسازی ACTH نمی‌شود، ولی آزادسازی CRH در این فرایند را افزایش می‌دهد. هیپوفیز میانی تحت کنترل مثبت نورایی تعیین قرار دارد. β -اندورفین همچنین حاوی یک پنتاپپتید، انکالین، است که می‌تواند آزاد شود (هیدرولیز در محل A).

شکل ۵-۲۲ پرواپیوملانوکورتین پلی‌پپتیدی است که توسط یک ژن کد می‌شود. میله‌های عمودی تیره محل تجربه پروتئولیتیک را نشان می‌دهد. این محل‌های تجربه شامل Lys-Arg، Arg-Lys یا Lys-Lys هستند. ریشه‌های اسید آمینه مجاور نیز ممکن است تا حدودی در ویژگی نقش داشته باشند. در هیپوفیز قدامی، آنزیم‌ها محل‌های ۳ و ۵ را شکسته و محصولات اصلی، شامل ACTH و β -لیپوتروپین، را آزاد می‌کنند. در قسمت میانی، به‌خصوص در مهره‌داران پست‌تر از اسباب، این محصولات در محل‌های ۴، ۶ و ۷ بیشتر تجربه شده تا α -MSH.

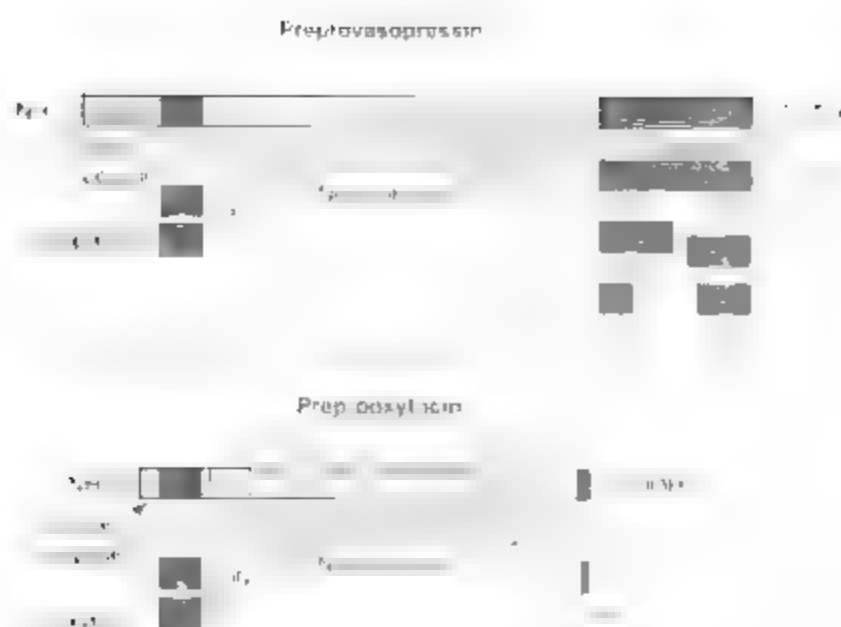
جدول ۲۲-۳ • خلاصه‌ای از محرک‌ها و محصولات پروایوپولانوکورتین*

نوع سلول	محرک	محرک ذره‌ای	محصولات ذره‌ای
کورتیکوتروف	CRH(+), (کورتیزول (-))	ACTH, β -لیپوتروپین	α -MSH, CLIP
پیش‌هیپوفیزی	AVP, GnRH	γ -لیپوتروپین	β -اندورفین

* CRH: کورتیزول رهاکننده، AVP: آنتی دیورتیک وازوپرسین، GnRH: آنتی‌گنادهای جنسی، ACTH: آدرنوکورتیکوئید، α -MSH: مسکوپروپین، هورمون محرک ملانوسیتی، CLIP: پپتید کورتیکوتروپین-جاسد بخش هیپوفیزی. توجه: با وجود اینکه سلول‌های بخش هیپوفیزی در غده هیپوفیز فیزی وجود دارند، ولی لوب محزنی را شامل نمی‌شوند.



۳۰۰ رتباط آناتومیکی بین هیپوفیز و غده هیپوفیز شبکه عروقی اصلی یک شبکه وایه سب که هورمون‌های ذخیره‌شده در طریق روره‌هایی وارد آن می‌شود. شبکه ثانویه در هیپوفیز قدامی که در هورمون‌های ذخیره‌شده در آن به‌همه نقاط بافت سلول‌های هدف هیپوفیز قدامی به‌همه می‌رسد. هیپوفیز قدامی به‌همه به‌همه هورمون‌های هیپوفیز قدامی می‌رسد و گردش خون عمومی می‌گردد.



شکل ۷-۲۲ پرووآزوپرسین و پرووآکسی‌توسین، برای هر پیش‌ساز، بلوغ پروتئولیتیکی از بالا به پایین بیشتر می‌کند. سارماده‌های محصولات ترجمه زن در هر دو مشابه است به غیر از این که یک گلیکوپروتئین در پیش‌ساز وازوپرسین در ناحیه انتهای کربوکسیل وجود دارد. میله‌های تاریخی نوروفیزین، نواحی اسید آمینه‌ای حفظ شده را نشان می‌دهد؛ میله‌های خاکستری، اسه‌های کربوکسیل و آمینوئید متغیر را نشان می‌دهد.

بیست، برخی سلول‌های قسمت ماسی - میله‌ها ممکن است در موقعیت مشابه وجود داشته باشند.

ژن‌های مربوط به هورمون‌های پی‌پتیدی ممکن است پپتیدهای دیگری را کد کنند. ژن‌های دیگری که پیش از یک پپتید را کد می‌کنند، شامل انواع مربوط به وازوپرسین و اکسی‌توسین به هم وابسته‌ترین هورمون‌های مرتبط می‌شوند. در وازوپرسین، II و اکسی‌توسین با فعالیت ناشناخته از پیش‌ساز وازوپرسین آزاد می‌شوند. وضعیت مشابهی در خصوص اکسی‌توسین و نوروفیزین I وجود دارد، به غیر از اینکه گلیکوپروتئینی آزاد نمی‌شود (شکل ۷-۲۲). در پاسخ به محرک‌های بارورسپتورها و اسمورسپتورها که به ترتیب کاهش فشار خون یا افزایش غلظت یون سدیم خارج سلولی را حساس می‌کنند، وازوپرسین و نوروفیزین II با یکدیگر آزاد می‌شوند. در پاسخ به مکیدن کودک شیرخوار در زنان شیرده یا به عنوان قسمتی از یک رفلکس شرطی مثلاً در هنگامی که مادر صدای گریه طفل خود را می‌شنود، آزادسازی همزمان اکسی‌توسین و نوروفیزین رخ می‌دهد. اکسی‌توسین به خاطر اثر خود در جاری شدن شیر در زنان شیرده به خوبی شناخته شده می‌باشد. با وجود اینکه در انسان اکسی‌توسین به در احتمالاً در شروع زایمان نقشی ندارد، ولی ممکن است به حفظ زایمان کمک کند. اکسی‌توسین جیبی می‌تواند در شروع زایمان نقش داشته باشد. هورمون‌های پلی‌پپتیدی دیگر توسط ژنی کد می‌شوند که پروتئین یا هورمون دیگری را کد نمی‌کنند. ژن کدکننده دکاپپتید GnRH نمونه‌ای از این ژن‌ها است. به نظر می‌رسد این ژن در سمت چپ ژن مربوط به پپتید مرتبط با GnRH⁺ (GAP) قرار دارد که ممکن است قادر به مهار آزادسازی پرولاکتین باشد. لذا به نظر می‌رسد GnRH و فاکتور مهارکننده آزادسازی پرولاکتین⁺ (GAP) با یکدیگر توسط سلول‌های هیپوفیز لاموسه یکسانی ترشح

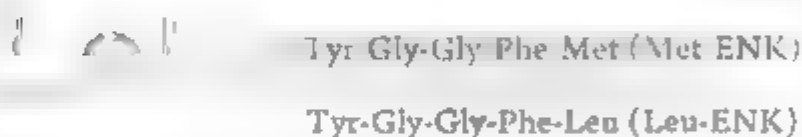
شکل ۸-۲۲ توالی اسید نوکلئیکی ژن‌های proCRH موش صحرایی. نمایش شماتیک ژن proCRH موش صحرایی. آگزونها به شکل بلوک و بشرون‌ها با دو خط نشان داده شده‌اند. توالی TATA و CAAT یک جایگاه موطهور کلاهک، ATG شروع ترجمه، TGA خاتمه ترجمه، و پیام‌های (AATAAA) افروود پی (A) نشان داده شده‌اند. موقعیت پپتید CRH با CRH نشان داده شده است.



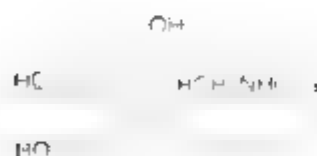
می‌شوند، ولی با یکدیگر کد نمی‌گردند. بسیاری از ژن‌های مربوط به هورمون‌ها تنها یک نسخه از هورمون را کد می‌کنند، و این حالتی که بیشتر دیده می‌شود. یک نمونه در شکل ۸-۲۲ نشان داده شده است. اطلاعات مربوط به کد CRH در آکسون دیگری وجود دارد.

یک ژن می‌تواند چندین نسخه یک هورمون را کد کند

انکفالین‌ها نمونه‌ای از نسخه‌های متعدد یک هورمون کد شده از یک ژن واحد می‌باشند که توسط سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال ترشح می‌شوند. انکفالین‌ها پتاپتیدهایی با فعالیت اپیونیدی هستند؛ متیونین-انکفالین (Met-ENK) و لو سین-انکفالین (Leu-ENK) ساختمان‌های زیر را دارند



مدلی از یک پیش‌ساز انکفالین که چندین ملکول Met-ENK (M) و یک ملکول Leu-ENK (L) را کد می‌کند، در شکل ۹-۲۲ به نمایش گذاشته شده است. محل‌های پردازش برای آزادسازی ملکول‌های انکفالین از این پیش‌ساز پروتئینی حاوی پیوندهای Lys-Arg، Arg-Arg و Lys-Lys هستند. مثال دیگر مربوط به ژن هورمون تری‌پتیدی TRH می‌باشد. توالی پپتید TRH شش بار در د حل پره-پروهورمون TRH انسانی وجود دارد.



شکل ۱۰-۲۲ ساختمان هورمون کاتکول آمینی بی‌نفرین.

هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه

این‌نفرین از فنیل آلانین تیروزین سنتز می‌شود

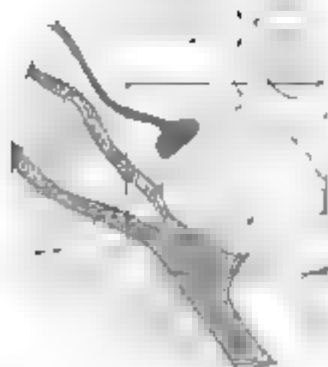
بی‌نفرین (شکل ۱۰-۲۲) در مدولای آدرنال از فنیل آلانین تیروزین سنتز می‌شود. این هورمون کاتکول آمینی همراه با مقدری نوراپی‌نفرین، انکفالین‌ها و دوپامین (D) - هیدروکسیلاز

شکل ۹-۲۲ مدلی برای پیش‌ساز انکفالین. نورین بولی‌ها مت-انکفالین (M₁ - M₄) و بولی‌های لو-انکفالین (L) در داخل پیش‌ساز مدولای آدرنال گاو CHO جایگاه‌های باعوه اتصال کربوهیدرات



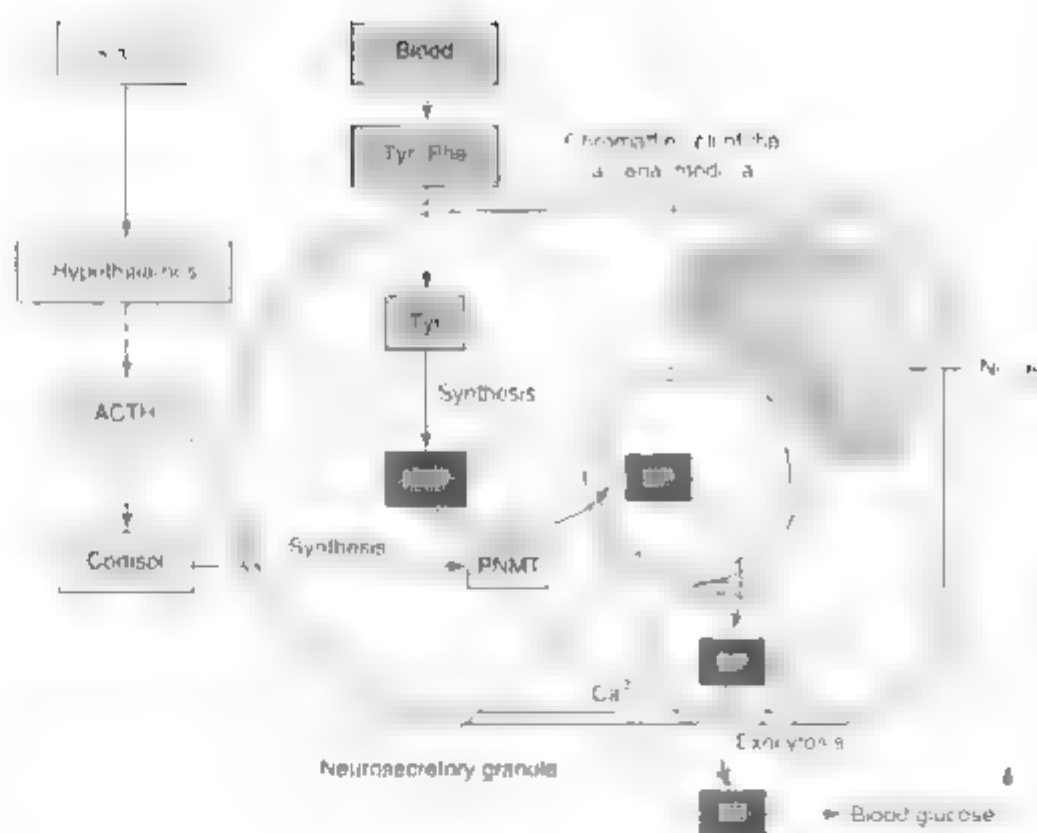
توسط سلول‌های کرومافینی مدولا ترشح می‌شود. ترشح این هورمون در پاسخ عصبی به استرس صورت می‌پذیرد؛ این پیام ترشح از طریق مسیر نورون‌های استیل‌کولینرژیک پیش‌سیناپسی انتقال داده می‌شود (شکل ۱۱-۲۲). این پیام سبب افزایش میزان Ca^{+2} داخل سلولی می‌شود که به نوبه خود آگروستینور و آزادسازی هورمون ذخیره‌شده در گرانول‌های کرومافینی را افزایش می‌دهد (شکل ۱۱-۲۲). بعد از ترشح، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین اثرات اختصاصی خود را از طریق تعامل با گیرنده‌های موجود در غشاء پلاسمایی سلول‌های هدف به اجرا می‌گذارند. این گیرنده‌ها به طور کلی به دو نوع α و β تقسیم می‌شوند که هر کدام از آنها چندین زیرنوع دارند. تمایل اپی‌نفرین برای گیرنده‌های β بیش از گیرنده‌های α است، در حالی که نوراپی‌نفرین اساساً از طریق گیرنده‌های α عمل می‌کند.

برخلاف هورمون‌های کاتکول‌آمین، هورمون‌های استروئیدی شامل آلدوسترون، کورتیزول و دهیدرواپی‌آندروسترون توسط سلول‌های موجود در کورتکس آدرنال ستر و ترشح می‌شوند (ص ۱۲۱۶). همانند اپی‌نفرین، ترشح کورتیزول توسط کورتکس آدرنال در پاسخ به استرس افزایش می‌یابد. این کورتیزول ترشح‌شده به داخل مدولای آدرنال انتشار یافته و در آنجا به سه فیل‌آنال مین N تبدیل ترانسفر (PNMT) می‌کند، می‌کند که مسئول تبدیل نوراپی‌نفرین



Chromaffin granules

شکل ۱۱-۲۲ ارتباط سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال با عصب‌دهی نورون پیش‌گانگلیونی و عناصر ساختمانی درگیر در ستر اپی‌نفرین و تخلیه کاتکول‌آمین‌ها در پاسخ به استیل‌کولین. (a) ارتباط عملکردی بین کورتکس و مدولا برای کنترل ستر کاتکول‌آمین‌های آدرنال گلوکوکورتیکوئیدهایی که آنزیم PNMT را لقا می‌کنند، از طریق مویرگ‌هایی که در (b) نشان داده شده‌اند. به سلول‌های کرومافینی می‌رسد. تخلیه کاتکول‌آمین‌ها از گرانول‌های ذخیره‌ای در سلول‌های کرومافینی بعد از آزادسازی استیل‌کولین حاصل از تحریک فایبر عصبی کلسیم وارد سلول‌ها شده و سبب اعدام گرانول‌ها و غشاءهای پلاسمایی و در نتیجه آگروستینور محتویات آنها می‌شود.

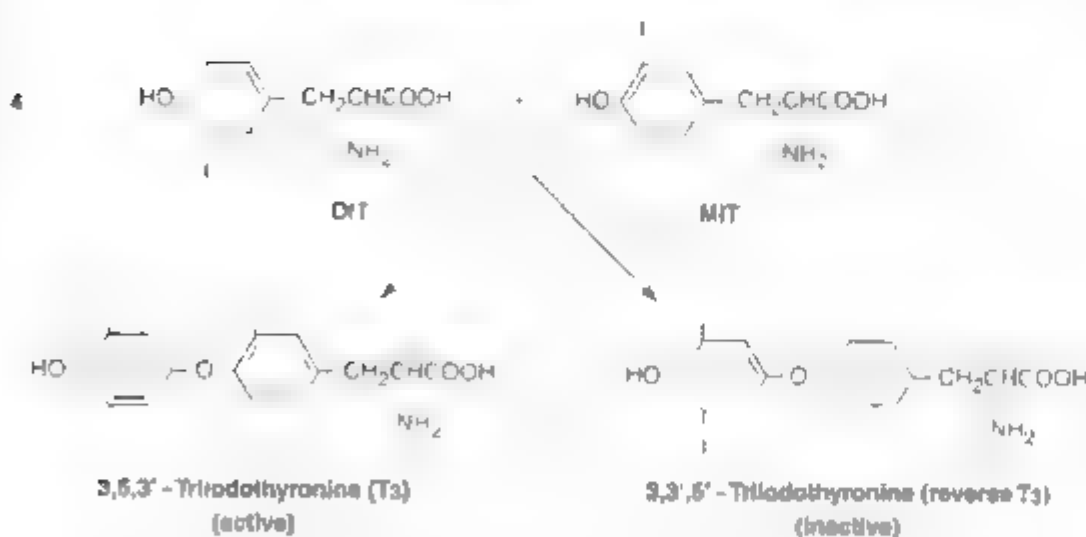
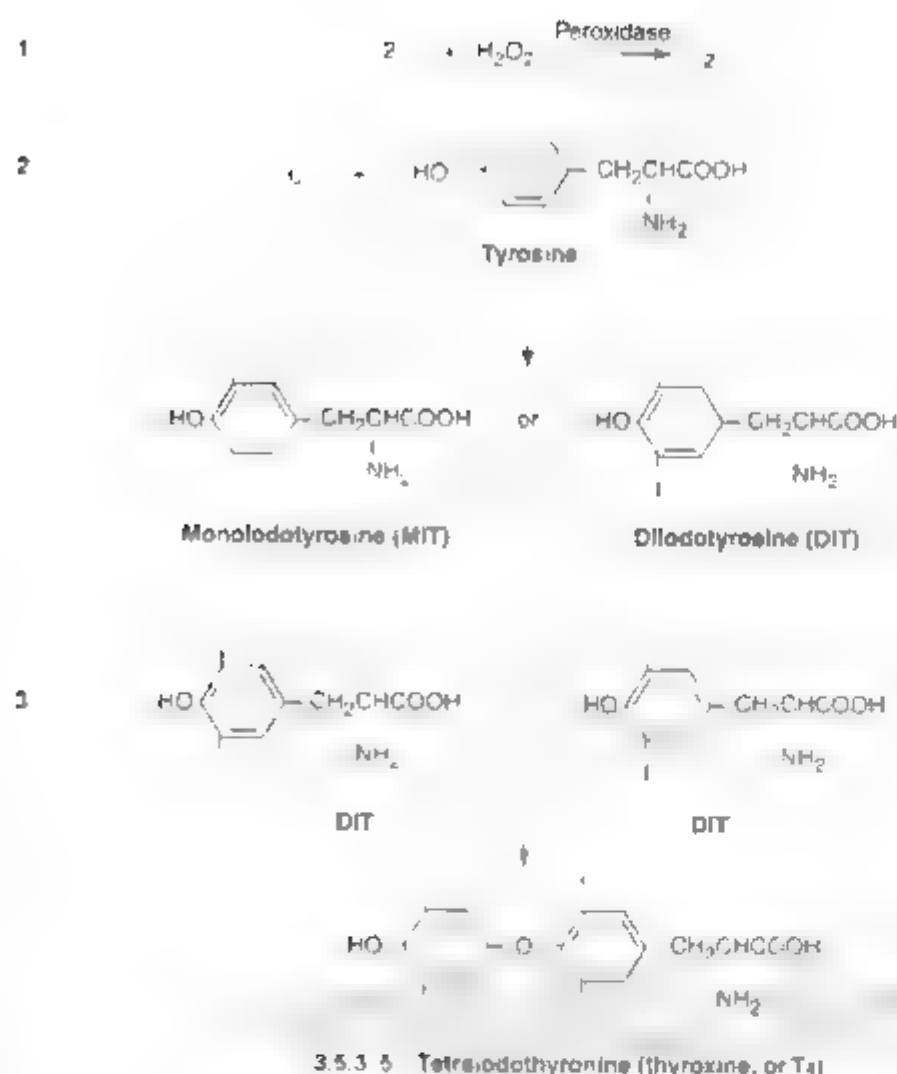


شکل ۱۲-۲۲ پیوسته، بسته‌بندی و آزادسازی اپی‌نفرین در سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال PNMT. فیل اتانل آمین N- متیل ترانسفراز EP، اپی‌نفرین، و NE. نوراپی‌نفرین گرانول‌های عصبی - ترشحی حاوی اپی‌نفرین، دوپامین β- هیدروکسیلاز، ATP میت یا لو انکالین، و پپتیدهای حاوی انکالین بزرگتر با نوراپی‌نفرین به‌جای اپی‌نفرین هستند. اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین در گرانول‌های کرومافینی مختلفی ذخیره می‌شوند.

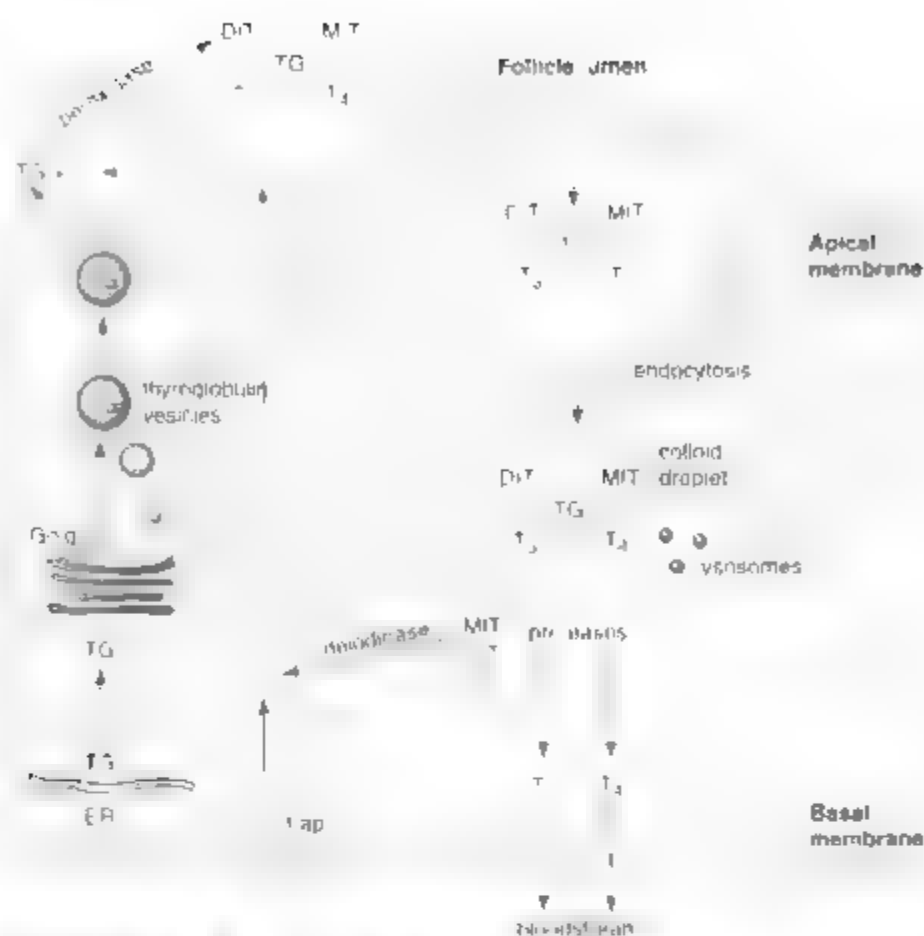
به اپی‌نفرین است. لذا به زبان بیوشیمیایی، پاسخ استرس در سطح کورتکس آدرنال سبب تصمیم تولید اپی‌نفرین در مدولای آدرنال می‌شود (شکل ۱۲-۲۲).

ستز هورمون‌های تیروئیدی نیاز به قرارگیری ید در تیروزین‌های تیروگلوبولین دارد. در اشکال ۱۳-۲۲ و ۱۴-۲۲ به نحوه پیوسته و ترشح هورمون تیروئیدی تیرائیدو- T_4 تیروئین (T_4) یا تیروکسین، و متابولیت فعال‌تر تری- T_3 یدوتیروئین (T_3) اشاره شده است. عده تیروئید برای تغلیظ ید از خون تخصص یافته است و از طریق واکنش‌هایی که در اشکال ۱۳-۲۲ و ۱۴-۲۲ نشان داده شده‌اند، منویدوتیروئین (MIT)، دی‌یدوتیروئین (DIT)، T_4 و T_3 را به‌صورت یواسیو-ریشه‌ای بیرونی موجود در داخل منکول تیروگلوبولین (TG) می‌کند. تیروگلوبولین یک گلیکوپروتئین بزرگ است که توسط سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید ترشح شده و در داخل مجرای فولیکول‌های تیروئید ذخیره می‌شود. جفت شدن MIT و DIT با دو منکول DIT می‌تواند در داخل یک منکول تیروگلوبولین یا بین دو منکول تیروگلوبولین مجاور رخ دهد. ترشح T_3 و مقادیر بیشتری از T_4 به داخل گردش خون نیازمند بدوستوز تیروگلوبولین توسط سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولی (شکل ۱۴-۲۲) و پروتئولیز آن توسط آنزیم‌های لیزوزومی است. سپس MIT و DIT آزاد شده به داخل سلول اپی‌تلیال، یدیده شده و یون‌های یدید آن دوباره برای ستز هورمون‌های تیروئیدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این چرخش مجدد یون‌های ید فوق‌العاده مهم است و جهش‌های غیرفعال‌کننده -ریم دیدیناز می‌توانند منجر به کمبود ید شوند.

شکل ۱۳-۲۲ سنتز و ساختمان‌های مربوط به هورمون‌های تیروئیدی T_4 و T_3 و T_2 معکوس. مرحله ۱ اکسیداسیون پد، مرحله ۲، پدیناسیون ریشه‌های تیروئید، مرحله ۳، جفت شدن DIT با DIT و مرحله ۴، جفت شده DIT با MIT (جفت شدن ممکن است داخل ملکولی یا بین ملکولی باشد).



عبرقاع تساری و تحریک هورمون‌های مسبق از اسیدهای آمینه اکثر هورمون‌های پلی‌پپتیدی توسط پروتئازها، احتمالاً در داخل لیزوزوم‌ها، حریب می‌شوند. برخی هورمون‌ها حاوی اسیدهای آمینه تغییر یافته هستند؛ برای مثال، ممکن است اسید مسبق مسبق مسبق با اسید سیکوگنونامیک (سید پروگنونامیک) و سید مسبق مسبق کربوکسیل به صورت آمیدی باشد (جدول ۲-۲۲). شکستن حلقه گونامات حلقوی یا

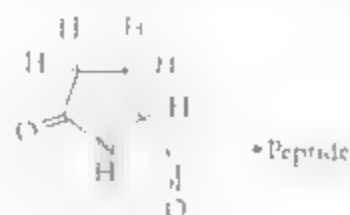


شکل ۱۴-۲۲ عکاسیسم‌های سلولی برای آزادسازی T_4 و T_3 به داخل گردش خون، بعد م فتادون پد توسط غشاء فاعدهای سبب تعلبظ تقریباً ۳۰ برابر پد می شود. ترشح یبار به آلدوسسور تیروگلوبولین و پروتئوبیر بعدی آن دارد DIT و MIT دپدیه شده و پد آر دنده دوبار د برای سسز هورمون به مصرف می رسد

جدول ۴-۲۲ هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی حاوی یک پروتئولون ماب^۵ یک آمید اسید امسه انتهایی کروکسیر

هورمون	نوالی
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	<i>pGlu-H-Pro-NH₂</i>
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	<i>pGlu-HWSYGLRP-Gly-NH₂</i>
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	<i>SQEIPISLDLIIFHLIRFVIFMITKADQIAQQAHSSRKILDI-Ala-NH₂</i>
Growth hormone-releasing hormone (GRH)	<i>YADAIITNSYRKVLGQLSARKIILQDIMSRQQGFSSNQF RGARAR-Leu-NH₂</i>

۱۰. مباحثات پر وگنونا مات بہ صورت



* مخفف‌های تک-حرفی مورد استفاده برای اسیدهای آمینه عبارتند از: Arg, R; Asn, N; Asp, D; Cys, C.

•Trp •W •His •I •Pro •P •Ser •S •Phe •F •Met •M •Lys •K •Leu •L •Ile •I •His •H •Gly •G •Gln •Q •Glu •E

۲۲-۴ • پیام‌رسانی هورمون‌های پروتئینی

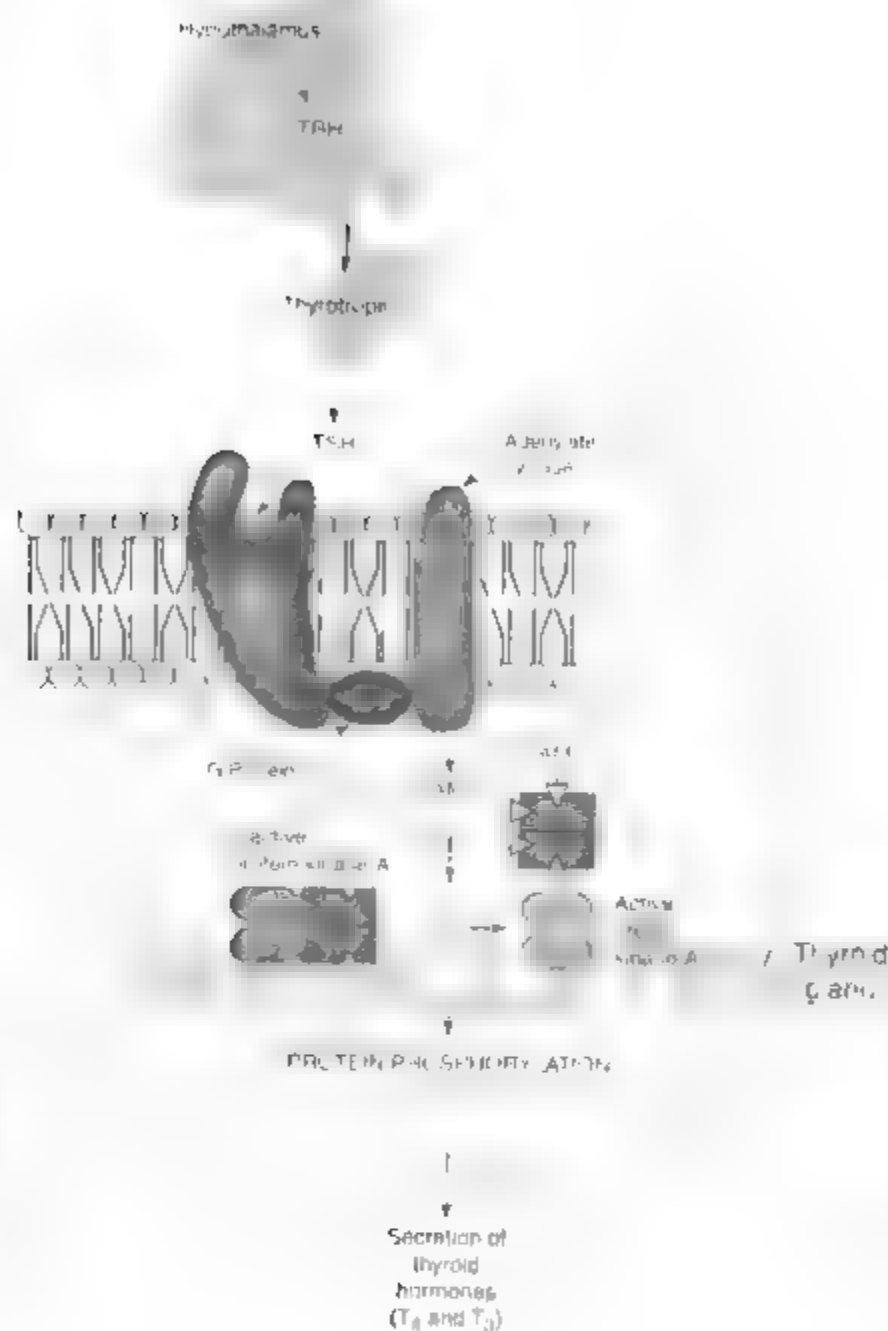
مرور کلی بر پیام‌رسانی

گیرنده‌های غشایی

در سیستم آشنایی که در اشکال ۲۲-۲ و ۲۲-۳ به نمایش گذاشته شده است، هورمون‌ها از یک منبع آزاد شده و در مرحله بعد سبب آزادسازی هورمون دیگری می‌شود و این روند در ادامه آشنای تکرار می‌گردد. هورمون‌های پلی‌پپتیدی عموماً به گیرنده‌های غشایی اتصال می‌یابند که به‌طور اختصاصی بر روی سلول‌های هدف بیان می‌شوند. این گیرنده‌ها خصوصیات ساختمانی از هورمون را شناسایی می‌کند که ثابت تمایل آن برای تعامل $10^9 - 10^{11}/M$ می‌باشد. این تعامل همراه با فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی یک پروتئین افکتور در یا بر روی غشاء می‌باشد (ص ۶۴۲). برخی گیرنده‌ها متحمل درون‌کشی^۱ به داخل سلول شده و گیرنده‌های دیگر یک کانال یونی را باز می‌کنند (ص ۶۴۷).

آشنای پیام‌رسانی داخل سلولی: پیام‌های دوم

بعد از اتصال به گیرنده‌های غشایی مربوطه خود، بسیاری از هورمون‌های پپتیدی و پروتئینی پیام خود را از طریق پیام‌های دوم به داخل سلول انتقال می‌دهند که خود پیام هورمونی را منتقل کرده و باعث می‌شوند (ص ۶۸۷). برخی پیام‌ها سبب خود را از طریق ترشح غلظت داخل سلولی یک پیامبر دوم انتقال می‌دهند. در حالی که هورمون‌های دیگر عصب چندین پیامبر دوم را به صورت همزمان یا متوالی افزایش می‌دهند. پیام‌های دوم شامل AMP حلقوی ($cAMP$)، GMP حلقوی ($cGMP$)، اینوزیتول تریس فسفات (IP_3)، دی‌آسیل گلیسرول (DAG)، و فسفاتیدیل اینوزیتول $5,4,3$ -تریس فسفات (PIP_3) می‌باشند. هورمون‌های مختلفی به گیرنده‌هایی اتصال می‌یابند که یک زیرواحد پروتئین G تحرکی یا G_i یا G_o را فعال می‌کنند که نتیجه آن فعال‌سازی یا مهار یک آنزیم محسوب می‌شود. این آنزیم‌ها در پیامبر دوم داخل سلولی مربوطه می‌باشند. پیام‌های دوم داخل سلولی گیرنده‌های اختصاصی را فعال می‌کنند که یک آشنای واکنش‌های کینازی فسفریلاسیون/دفسفریلاسیون را آغاز نموده و سبب فعال‌سازی برخی آنزیم‌ها و غیرفعال‌سازی برخی دیگر می‌شوند (ص ۶۹۰). تحریک آدیلات سیکلار توسط گیرنده‌های حفت‌شونده با پروتئین G منجر به تولید $cAMP$ می‌شود که پروتئین کیناز A را فعال می‌کند، در حالی که تحریک گوانیلات سیکلار از طریق گیرنده‌های حفت‌شونده با پروتئین G متفاوت منجر به تولید $cGMP$ می‌گردد که فعال‌کننده پروتئین کیناز G می‌باشد. تحریک فسفولیپاز C همراه با تولید DG و IP_3 منجر به حرکت درآمدن Ca^{2+} ذخیره‌شده و فعال‌سازی پروتئین کیناز C می‌گردد.



شکل ۱۶-۲۲ اثر TSH بر روی ترشح هورمون‌های تیروئیدی. TSH تمامی مراحل سنتز و ترشح T₃ و T₄ را تحریک می‌کند. این فعلیت‌ها با واسطه اتصال TSH به گیرنده‌های موجود در غشاء قاعده‌ای سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید، افزایش میزان cAMP و سپس آنباز واکسن‌های فسفریلاسیون به انجام می‌رسند.

در شکل ۱۶-۲۲ مثالی از هورمونی آورده شده است که یک پیام را از طریق تولید یک پیامبر دوم انتقال می‌دهد. هورمون آر دکسده تیروتروپین در بزرگ‌های هیپوتالاموسی سنتز شده و بعد از رسیدن به تیروتروپ‌های موجود در هیپوفیز قدامی منجر به تحریک آنها برای سنتز هورمون محرک تیروئیدی (TSH) می‌گردد. TSH از طریق اتصال به گیرنده‌های عسایی حقت‌شونده با پروتئین G موجود در غده تیروئید، آدیلات سیکلاز را همراه با تولید cAMP تحریک می‌کند. cAMP به نوبه خود به زیرواحدهای تنظیمی در شکل غیرفعال cAMP-Kinase (PKA) اتصال یافته و منجر به جداسازی زیرواحدهای کاتالبتیکی می‌گردد که کاملاً فعال بوده (ص ۷۱۷) و یک آنباز فسفریلاسیون پروتئینی را آغاز می‌کند که به ترشح هورمون تیروئید منتهی می‌شود.

در هر کدام از مراحل مسیر هدایت پیام، تقویت رخ می‌دهد. برای مثال، فعال‌سازی یک ملکول آدنیلات سیکلاز ممکن است منجر به تولید حدود ۱۰۰ ملکول cAMP و فسفریلاسیون بهایی حدود ۱۰,۰۰۰ ملکول آنزیم گردد. اثرات cAMP از طریق هیدرولیز توسط فسفودی‌استراز خاتمه می‌یابد. از آنجایی که فسفودی‌استراز نیز توسط هورمون‌ها از طریق یک پروتئین G تعدیل می‌شود، میران cAMP تحت تنظیم دوطرفه می‌باشد. دو هورمون متفاوت می‌توانند اثرات آنتاگونیستی داشته باشند، چرا که یکی ممکن است آدنیلات سیکلاز و دیگری فسفودی‌استراز را تحریک کند. فعال‌سازی هورمونی پروتئین کیناز A همچنین می‌تواند سرعت رونویسی ژن‌ها را تغییر دهد (ص ۷۱۹). بعد از فعال‌سازی توسط cAMP، واحد کاتالیزور PKA به دخیل‌سازی به‌دست می‌آید. این فسفریلاسیون یک سبب می‌شود که CREB (پروتئین اتصالی عنصر پاسخ به cAMP) دخیل‌سازی می‌شود که خود یک فاکتور رونویسی با بیان گسترده می‌باشد. سپس CREB فعال‌شده به صورت یک سبب می‌شود که عنصر پاسخ به cAMP (CRE) دخیل‌سازی می‌شود. یک سبب می‌شود که حفظ‌شده در پروموتور ژن‌های مختلفی شناسایی شده است که تحت کنترل cAMP قرار دارند. دو فاکتور رونویسی دیگر، شامل CREM (تعدیل‌کننده CRE) و ATF-1 (فاکتور فعال‌کننده رونویسی)، نیز توسط پروتئین کیناز A فسفریله می‌شوند. در حالی که CREB و ATF-1 رونویسی را تحریک می‌کنند، برخی ایزوفرم‌های CREM سبب مهار فعالیت CRE می‌شوند. فعال‌سازی هورمونی یک به‌دست می‌آید. رونویسی ژن‌ها پس با کاهش دهد.

سیستم‌های هورمونی دوره‌ای

تغییر شبانه‌روزی^۱ در ترشح کورتیزول از کورتکس آدرنال تحت کنترل تغییرات خواب بیداری قرار دارد. در حالی که ترشح ملاتونین از غده پینه‌آل توسط نور روز و تاریکی تعیین می‌گردد. چرخه تحدادی زبان بر اساس چرخه‌ای است که توسط سیستم عصبی مرکزی تعیین می‌شود. اینها مثال‌هایی از کنترل کرونوتروپیک^۲ (واسته به زمان) ترشح هورمونی است.

سنتز ملاتونین و سروتونین تحت کنترل چرخه روشنایی/تاریکی قرار دارد

نورایی بفرین آزادشده از یک نورون آدرنرژیک، پیام دخیل‌آرادی سازی ملاتونین از غده پینه‌آل می‌باشد (شکل ۱۷-۲۲). کنترل توسط نور ورودی به چشم‌ها اعمال می‌گردد که سبب مهار غده پینه‌آل و بنابراین آزادسازی ملاتونین می‌شود. نورایی بفرینی که در تاریکی آزاد می‌شود، تولید cAMP را از طریق یک گیرنده β موجود در عشاء سلول پینه‌آل تحریک می‌کند. با افزایش فعالیت PKA، سنتز N-اسنیل ترانسفرز و تبدیل سروتونین به ملاتونین به‌دست می‌آید.

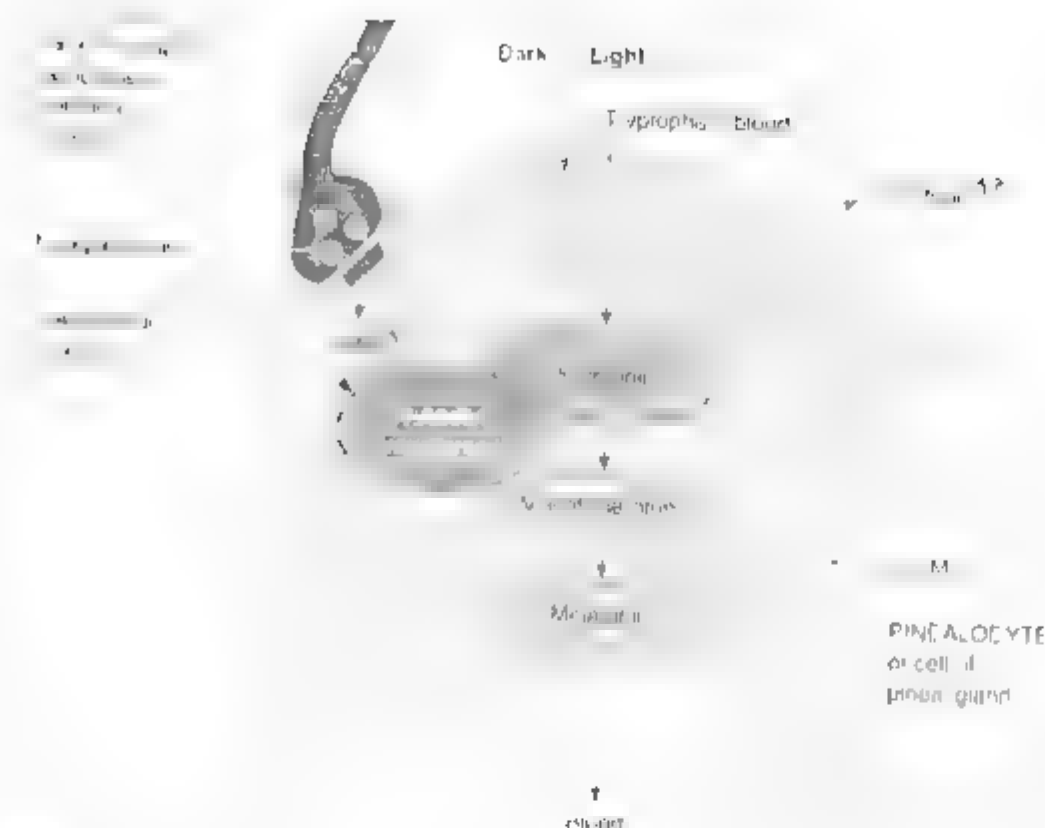
1 cAMP-response element binding protein

4 Diurnal variation

2 CRE modulator

5 Chronotropic control

3 Activating transcription factor



شکل ۱۷-۲۲ پیوسته ملاتونین. (a) سنتز ملاتونین در شب و (b) در روز. (c) مرحله محدودکننده سرعت در سنتز ملاتونین. HIOMT: هیدروکسی-متیل-5-متیل-تریپتوفان. O: متیل-5-متیل-تریپتوفان.

(ص ۱۰۵۳). به *N*-استیل سروتونین افزایش می‌یابد؛ این مرحله محدودکننده سرعتی است که ریتم شبانه‌روزی ملاتونین را تعیین می‌کند. سپس هیدروکسی-*O*-متیل ترانسفر از (HIOMT) متیل-*N* - سروتونین به ۵-متیل-*N*-سروتونین می‌کند. سروتونین ۵-متیل-*N* در ساعات تاریکی ترشح می‌شود. دوزهای نسبتاً کوچک ملاتونین می‌تواند سبب افت

بلوغ زودرس

کودگانی که نئومورهای معزی یا سایر ضایعات هیپوتالاموسی دارند، ممکن است دچار بلوغ زودرس شوند. در این ناهنجاری آندوکریسی، بلوغ جنسی به دلیل ترشح زودرس مقادیر زیاد GnRH، در سنین بسیار پایین رخ می‌دهد. به عنوان یک نمونه شدید، جوانترین مادر ثبت شده که یک بوزار با مدت زمان بارداری کامل به طریق سزارین بدبیا آورد، تنها ۱۲ ساله و مسطحه داشت. البته این نوع حاملگی‌ها در حقیقت نتیجه استفاده نادرست از بلوغ زودرس واقعی است.

در سنین پیش از بلوغ، تغییرات تشابه‌ای از بلوغ، معمولاً بیضه‌ها تحت اثر تحریریک گنادوتروپین رشد می‌کند. در دختران کم سن، افزایش سرعت رشد، نمو پستان و افزایش اندازه تخمدان‌ها و رحم و همچنین تغییراتی در محیط در بار رحم‌های می‌باشد که نمایان می‌شوند. در رشد سریع دو دختر کم سن همراه با افزایش سستز و ترشح استروژن می‌باشد و این موضوع منجر به افزایش ترشح هورمون رشد می‌گردد. احتمال دارد اسپرماتوژنز در جنس مذکر و تخمک‌گذاری در جنس مؤنث رخ دهد و مطمئناً باروری ممکن می‌باشد سه داروی اصلی که برای درمان این حالت به‌طور موفقیت‌آمیزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، شامل مدرکسی پروژسترون، میپروترون استات و کوپیت‌های فوق‌فعال GnRH می‌باشد. مدرکسی پروژسترون مانع ترشح گنادوتروپین شده و همچنین به عنوان یک مهارکننده رقابتی آنزیم درگیر در سستز استروئیدها عمل می‌کند. میپروترون استات فعالیت ضدآندروژنی (آنتاگونیست گیرنده آندروژن)، آنتی-گنادوتروپیک و خصوصیات پروژسترونی دارد. کوپیت‌های GnRH آنالوگ‌های ساختگی توانایی اسید آمینه‌ای دکاپتید داخلی هستند. در صورت مصرف مزمن، این عوامل آزادسازی ضربانی LH و FSH تولید استروئید توسط غده جنسی و گامتوژن را در هر دو جنس مذکر و مؤنث مهار می‌کنند.

حواب شده و اساساً رشم روزانه را تنظیم کنند. این پاسخ فیربولوژیکی می‌تواند برای کارکنانی مفید باشد که شیفت‌های کاری آنها بین روز روشن و ساعات شب تغییر می‌کند. ملاتونین همچنین یک آنتی اکسیدان قوی است و ممکن است تا حدودی سبب حفاظت در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن آسیب‌رسان شود. با وجود اینکه ملاتونین عملکرد تولید مثل را در حیواناتی مهار می‌کند که در فصول خاصی پرورش پیدا می‌کنند، مدرکی برای تأثیر آن بر فعالیت‌های تولیدمثلی انسان وجود ندارد.

دوره تخمدانی تحت کنترل ترشح ضربانی و دوره‌های هورمون آردکننده گنادوتروپین قرار دارد

GnRH توسط سلول‌های نورواندوکراین هیپوتالاموسی به صورت ضربانی با فواصل حدود یک ساعت در پاسخ به نوروهای نورایی نفرینزیک در بالغین مرد و زن ترشح می‌شود. در زنان فراوانی ضربان‌های ترشحی و بنابراین میزان کل GnRH ترشحی در یک دوره ۲۴ ساعته، طی دوره ماهیانه چرخه قاعدگی تغییر می‌کند. شکل ۱۸-۲۲ این نقش مهم ترشح ضربانی GnRH در ترشح FSH و LH از هیپوفیز قدامی زنان را خلاصه کرده است. ورود GnRH به داخل سیستم باب از طریق منافذ موجود در عروق حوی، همراه با رسیدن آنها به گنادوتروپ‌های موجود در هیپوفیز قدامی است. در این مختل GnRH به گیرنده‌های جسی حاصل شده و بر خود را صدق سیستم به داده فسفیدیل جوسون به شکل رادسازی FSH و LH از همان گنادوتروپ وساطت می‌کند (ص ۷۲۶). ارتباط بالینی ۲-۲۲ شان می‌دهد که چطور ترشح نارس مقادیر زیاد GnRH منجر به بلوغ زودرس^۱ در یک کودک کم سن می‌شود. FSH از طریق افزایش cAMP و فعال‌سازی پروتئین کیناز A منجر به تحریر سستز و ترشح ۱۷β-استرادیول و بلوغ فولیکول تخمدانی به تخمک می‌شود. البته این نیز که یک هورمون گلیکوپروتئینی دیمری با اتصال دی‌سولفیدی است، توسط سلول‌های گرابووزای فولیکول تخمدانی سستز و ترشح می‌شود. این هورمون‌ها مهارکننده‌های پس‌نورد تولید FSH توسط گنادوتروپ‌ها هستند. اکتوین‌ها^۲ پپتیدهای دیمری هستند که ارتباط نزدیکی با اینتیهیس‌ها دارند. این هورمون‌ها توسط همان جسی تولید می‌شوند که اینتیهیس‌ها را ترشح می‌کنند، ولی سبب تحریر، به جای مهار، ترشح FSH توسط گنادوتروپ‌ها می‌گردند. وقتی یک فولیکول بالغ می‌شود، یک موج LH^۳ و پروستاگلاندین F_{2α}، تخمک‌گذاری را آغاز می‌کند.

فولیکول باقیمانده تحت کنترل اولیه LH (شکل ۱۸-۲۲) به جسم زرد و طبعه‌دار تبدیل می‌شود. LH به گیرنده‌های خود در جسم زرد اتصال یافته و از طریق تحریر پروتئین کیناز A سبب افزایش سستز پروژسترون می‌شود. استرادیول و پروژسترون به گیرنده‌های داخل سلولی اختصاصی موجود در اندومتر رحم اتصال یافته و سبب افزایش ضخامت دیواره،

1 Precocious puberty

2 Inhibin

3 Activins

4 LH surge

برام‌های سیمایی فیزیکی هیجانی



شکل ۱۸-۲۲ چرخه تخمدانی براساس تولید هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی، هورمون‌های گنادوتروپیک هیپوفیزی، و هورمون‌های جسی، در زمان بلوغ، مراکز متعددی در CNS با هیپوتالاموس هماهنگ می‌شوند که نتیجه آن آزادسازی سریانی GnRH می‌باشد. این باعث آزادسازی LH و FSH می‌شود که بر روی فولیکول تخمدانی، تحریک‌گذاری و جسم زرد تأثیر می‌گذارد. اپی‌هیمین B به‌طور انتخابی ترشح FSH را مهار می‌کند. محصولات فولیکول و جسم زرد به‌ترتیب شامل β -ستروئیدول و پروژسترون می‌باشد. GnRH، هورمون آزادکننده گنادوتروپین، FSH، هورمون محرک فولیکولی، و LH، هورمون تولیدکننده جسم زرد

بجای هورمون و افزایش فعالیت ترشحی برای آماده‌سازی حانه‌گزینی تخم بارور شده می‌شوند. قبل از تولید پروژسترون، استروئیدول به مقادیر زیاد ستر شده و پیدای گیرنده‌های پروژسترون را القاء می‌کند. با این القاء گیرنده‌های پروژسترون، رحم آماده تحریک بعدی توسط پروژسترون می‌شود.

عدم باروری

در صورتی که باروری رخ ندهد، به دلیل کاهش منبع LH جسم زرده پس رفته^۱ یا مضمحل^۲ شده و مقادیر پروژسترون و استروژن کاهش تیری را پیدا می‌کند. لذا، تحریک هورمونی برای دیواره آندومتر رحم ضخیم و عروقی شده از دست رفته و در نتیجه نکروز سلولی، قاعدگی رخ می‌دهد. کاهش میزان استروژن، مهار پس‌گردی^۳ می‌کند و به همین سبب، هیپوتالاموس برداشت شده و این چرخه دوباره شروع می‌شود. دوره زمانی چرخه قاعدگی تخمدانی انسان در شکل ۱۹-۲۲ نشان داده شده است. اولیه دوره ماهیانه در زمان بلوغ و در زمانی رخ می‌دهد که ترشح GnRH شروع به افزایش می‌کند (روز اول در شکل ۱۹-۲۲). GnRH به صورت ضربانی ازد می‌شود که همراه با افزایش تدریجی آزادسازی FSH و LH از گنادوتروپ و غلظت‌های خونی این هورمون‌ها در روزهای بعدی می‌باشد. تحت شرایط تحریک توسط FSH، فولیکول شروع به بلوغ (قسمت پایینی شکل ۱۹-۲۲) نموده و ۱۷β-استرادیول (E_2) تولید می‌شود که نتیجه آن افزایش ضخامت آندومتر رحم می‌باشد. با تداوم عمل FSH، فولیکول بالغ شده و غلظت بالای از استرادیول (در حدود روز ۱۳ دوره ماهیانه) تولید می‌شود. حال این میزان بالای استرادیول یک اثر پس‌نوریدی مثبت (به‌جای پس‌نوریدی منفی حاصل از مقادیر پایین تر استرادیول) را وسعت می‌کند که نتیجه آن موج LH و کاهش سطح FSH گنادوتروپ‌ها می‌باشد. به سبب کاهش LH، تخمدان‌ها پس از این هورمون گنادوتروپینی، تولید تخمدانی^۴ را متوقف می‌کنند و به سبب FSH و به دلیل مهار می‌شدن^۵ به سبب LH در وسط دوره^۶ LH، تخمک‌گذاری در حدود روز چهاردهم (وسط دوره) از طریق اثرات غلظت بالای LH و فاکتورهای دیگری نظیر پروستاگلندین ($PGF_{2\alpha}$) رخ می‌دهد. بعد از تخمک‌گذاری، LH تمایز فولیکول پاره‌شده به جسم زردی را تسریع نموده (شکل ۱۹-۲۲، پایین) که خود مقادیر زیادی پروژسترون را برای ضخیم‌سازی دیواره آندومتر رحم تولید می‌کند. جسم زرد اینهیبین A را نیز ترشح می‌کند که همراه با استرادیول و پروژسترون، سبب سرکوب ترشح FSH و LH در هنگام فاز لوتئال چرخه توسط هیپوفیز قدامی می‌شود. در صورت عدم باروری، جسم زرد به تدریج و غلظت‌های پایینی می‌ماند. سپس به دلیل کاهش مقادیر LH و کاهش جسم زرد به سبب LH که منتهی به سطح^۷ پس از رجوع و جذب^۸ می‌رود. مدت جسم زرد کاهش قبل از چرخه مقادیر استرادیول و پروژسترون رخ می‌دهد. دیواره آندومتر دیگر قابل نگهداری نبوده و قاعدگی رخ می‌دهد که همراه با شروع چرخه قاعدگی دیگری است.

باروری

همان‌طور که در شکل ۲۰-۲۲ نشان داده شده است، در صورت رخداد باروری، به دلیل تولید گنادوتروپین جفتی^۹ (CG) از سلول‌های تروفوبلاست که مشابه LH است و همانند آن

1 Involute

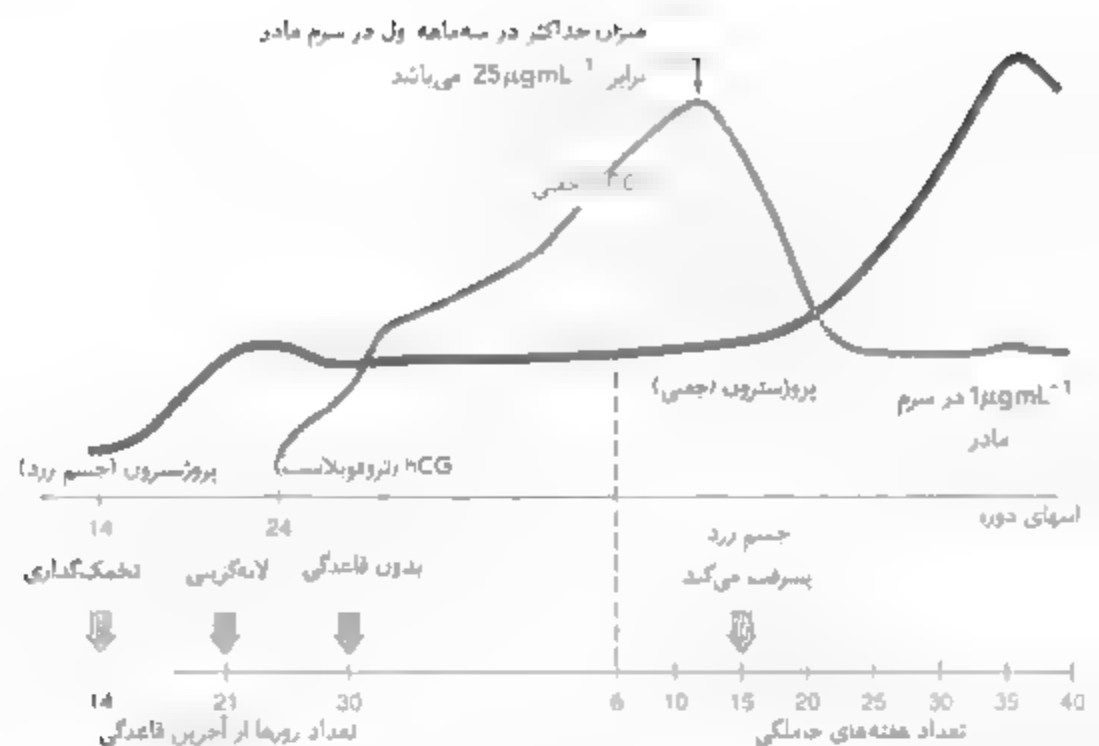
2 Degenerate

3 Peak

4 LH spike

5 Regress

6 Chorionic gonadotropin

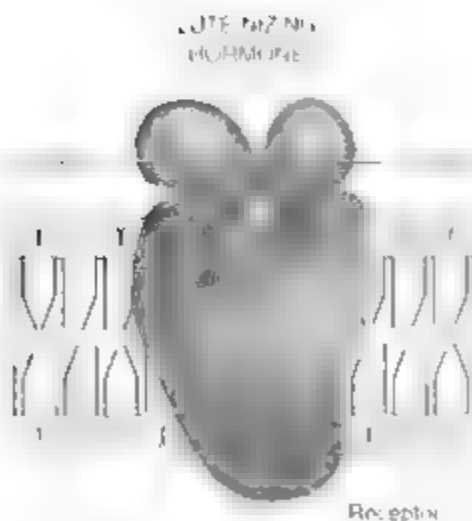


شکل ۲۰-۲۲ اثر لایحه بر روی چرخه تخمدانی براساس ترشح پروژسترون و گنادوتروپین جنینی (hCG) انسان

از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود، به این انقباضات رحمی کمک می‌کند. عشاء‌های جنینی پروستاگلندین‌ها ($PGF_{2\alpha}$) را در زمان زایمان آزاد می‌کند که شدت انقباضات رحمی را افزایش می‌دهد. دانه که یک دانه است، ترشح می‌کند که محدوده به جایی از طریق القاء سستز پروتئین‌های مرتبط با ستریکتال می‌باشد.

۲۲-۵ • گیرنده غشایی هورمون‌ها

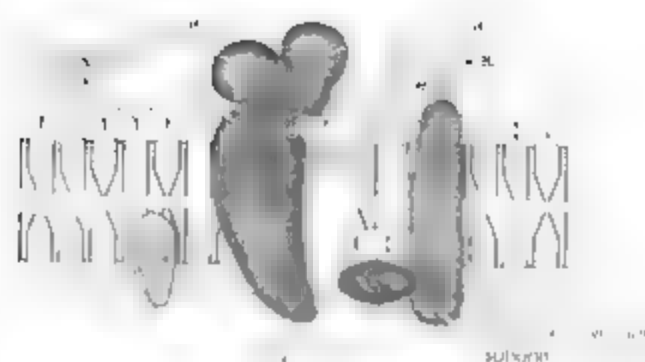
درخی تعاملات هورمون گیرنده مستقیم خود را برآورد هورمونی است که در هورمون‌های بیرون‌تروپین (TSH)، هورمون تولیدکننده جسم رد (LH)، هورمون محرک فولیکولی (FSH) حاوی یک زیرواحد β و یک زیرواحد α هستند. زیرواحد α بین سه هورمون مشابه یا یکسان هستند و ویژگی مورد نیاز برای شناسایی گیرنده توسط زیرواحد β ایجاد می‌شود که از نظر ساختمانی در هر کدام از این هورمون‌ها متفاوت است. مدلی برای تعامل LH با گیرنده خود در شکل ۲۱-۲۲ نشان داده شده است. گیرنده LH هر دو زیرواحد این هورمون را شناسایی می‌کند، ولی زیرواحد β به‌طور اختصاصی توسط گیرنده شناسایی شده تا یک پاسخ هورمونی را آغاز کند. کمپلکس TSH-گیرنده آدیلات سیکلاز و مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول را تحریک می‌کند. همان‌طور که در شکل ۲۲-۲۲ نشان داده شده است، مدل ترجیحی مدلی است که در آن تعامل یک گیرنده با هورمون سبب فعال‌سازی هر دو سیستم پیامبر دوم آدیلات سیکلازی و فسفولیپیدی شود.



شکل ۲۱-۲۲ تعامل زیرواحد α و β هورمون LH با گیرنده LH سلول‌های لیدیک موش صحرایی. هر دو زیرواحد α و β در اتصال به گیرنده LH همکاری دارند

گیرنده β -آدرنرژیک

ساختار گیرنده‌ها معمولاً براساس دومن‌های وظیفه‌دار آنها مورد بحث قرار می‌گیرد.



تغییر گلیکوپروتئینی در هورمون و فرآیند
ربرواحد α در داخل دولانه



شکل ۲۲-۲۲ مدل گیرنده TSH گیرنده متشکل از یک گلیکوپروتئین و جزء گلیکوپروتئین است. بعد از تعامل ربرواحد β با گیرنده هورمون کوهورمون خود را تغییر داده و ربرواحد α یا سایر اجزاء عشاء تعامل می‌کند ربرواحد α در TSH ممکن است شاخص‌های اولیه‌ی را داشته باشد که توسط جزء گلیکوپروتئینی گیرنده مورد شناسایی قرار می‌گیرد. مطرح شده است که پیام TSH از طریق گلیکوپروتئین به آدیلات سیکلاز می‌رسد، به نظر می‌رسد جزء گلیکوپروتئینی، ارتباط مستقیم‌تری با سیستم پیام فسفوبییدی دارد. P1 فسفایدیل پیورسول، Gs پروتئین مرتبط با فعال‌سازی آدیلات سیکلاز، Gq پروتئین مرتبط با جزء P1

مورد گیرنده‌های غشایی این دومن ها شامل دومن‌های اتصال به لیگاند، دومن‌های ترانس-ممبران و دومن‌های داخل سلولی هستند؛ دومن اخیر ممکن است فعالیت پرورش کردن دتی داشته باشد. گیرنده‌های β -آدرنژیک (β_1 و β_2) کاتکول‌آمین‌های نوراپی نفرین و اپی نفرین را شناسایی می‌کند و اتصال هورمون سب تحریک آدیلات سیکلاز می‌شود. سن زیربوع‌ها براساس تمایل خود به نوراپی نفرین و آناگوییست‌های مستیک با یکدیگر اختلاف دارند. گیرنده‌های β_1 تمایل بیشتری برای اتصال به نوراپی نفرین در مقایسه با اپی نفرین دارد، در حالی که این تمایل برای گیرنده‌های β_2 برعکس می‌باشد. تمایل پروپروتونول، به عنوان آنالوگی از اپی نفرین که محرک گیرنده β است، برای هر دو گیرنده بیش از نوراپی نفرین یا اپی نفرین است. توالی اسید آمینه‌ای گیرنده β_2 -آدرنژیک در شکل ۲۲-۲۳ نشان داده شده است (برای محقق‌های تک-حرفی اسیدهای آمینه به ص ۱۰۶ مراجعه کنید). قطعه انتهای آمینو از مارپیچ αI به داخل فضای خارج سلولی امتداد یافته و هفت دومن پل زنده بر روی عشاء وجود دارد. گیرنده β_1 شباهت زیادی را با گیرنده β_2 نشان می‌دهد. مارپیچ‌های I و II، III و IV و همچنین V و VI توسط قوس‌های داخل سلولی به یکدیگر اتصال یافته‌اند. زنجیر بسدی که از VII امتداد می‌یابد، ناحیه انتهای کربوکسیل داخل سلولی است و جایگاه‌هایی (ریشه‌های سرین و ترئونین)



۱۰ مدل فرضی برای هر گم‌گرفته در هر یک (AR) در داخل
عشاء صنوبر در محل برسیابی با دو حتمیت. که در AR و سناری بر اساس
رکده‌های استاندارد تک- حرفی برای ریشه‌های اسید آینه استفاده شده است
دوم‌های هیدروکسیک (آیگر) یا مارپیچ‌های عرض عسائی (برای سنجه‌ن) مسا

سند ۷۲ مکتوبی از آقاخان میرزا به امیران و اعیان کابل در خصوص
تأسیس مدرسه و احداث راه آهن و سایر امور که در آنجا ذکر شده است.

و برای فسریرلاسیون دارد که برای حسابیت زدایی گیرنده مهم هستند. فسریرلاسیون
مجر به اتصال یک پروتئین مهاری. تحت عنوان B اوستین می شود که توانایی گیرنده در
فعال سازی G را متوقف می سازد (ص ۷۰۸) ماریج های II و III، IV و V و همچنین
VI و VII از طریق قوس های خارج سلولی به یکدیگر اتصال دارند، ولی آنالیز جهشی
شان داده است که این قوس ها در اتصال به لیگاند نقش ندارند. همان طور که در شکل -
۲۴-۲۲ ملاحظه می گردد، اتصال به لیگاند احتمالاً در پاکتی رخ می دهد که با دسته شدن

این مارپیچ‌های ۵ پل زنده بر روی غشاء به وجود می‌آید. دومین ترانس‌ممبران VI ممکن است در تحریک آدنیلات سیکلاز نقش داشته باشد. جایگزینی یک ریشه سیستین اختصاصی در این دومین، تولید جهشی می‌کند که خصوصیات اتصال به لیگاند آن طبیعی است، ولی کاهش توانایی برای تحریک آدنیلات سیکلاز را دارد.

درون کشی گیرنده ها

بسیاری از انواع کمپلکس های گیرنده-هورمون به واسطه آندوستیوز به داخل سلول کشانده می شوند (شکل ۲۵-۲۲). سری رخدادهای آندوستیوز، کمپلکس پی پیئید-گیرنده وارد حفرات پوشیده ای می شود که در روغن های از غشاء پلاسمایی در داخل سیتوپلاسم می باشد. این حفرات پوشیده، به واسطه وزیکول های پوشیده ای می باشد که پوشش خود را از دست داده و در اثر ادغام با یکدیگر تولید وزیکول های تحت عنوان رستهوزوم می کنند. گیرنده ها و لیگاندهای موجود در داخل این رستهوزوم ها، سرپوش های متعاقبتی دارند. به دنبال ادغام با دستگاه گدزی، گیرنده ها ممکن است به سطح سلول برگردند. به طریق دیگر، وزیکول های پوشیده با لیروزوم ها ادغام شده و حاوی آنزیم های پروتئولیتیک هستند که هم گیرنده و هم هورمون را تجزیه می کند. برخی کمپلکس های هورمون-گیرنده در لیروزوم جدا شده و به همراه آنزیم های تجزیه کننده به حفرات پوشیده ای در غشاء پلاسمایی بازمی گردند. گیرنده ممکن است در حفرات پوشیده ای خارج سلول داخل حفرات پوشیده متمرکز شده و به شکل ثابتی که وابسته به لیگاندها نیست، بین داخل و خارج سلول چرخش کند.

کلابرس درون کسی کمینکس های هورمون کمریده را از عشاء بلاسمی هدایت می کند

حبره پستی صلی و یک پوشنده کلاترین سطح می دهد که یک پستی شبکه به (180 kDa) است و تولی اسید آمینه ای آن شدیداً حفظ شده می باشد. وزیکول پوشیده حاوی 70% کلاترین، $5/$ پلی پپتیدهایی با حدود 25 kDa و $25/$ پلی پپتیدهایی با $100-50 \text{ kDa}$ می باشد. وزیکول های پوشیده یک ساختمان سطحی شبکه-مانند متشکل از شش گوش ها^۲ و پنج گوش هایی^۳ است (شکل ۲۶-۲۲). سه ملکول کلاترین در سمت سیترپلاسمی غشاء پلاسمایی یک رأس^۴ چندوجهی و دو ملکول کلاترین در ایجاد یک لبه نقش دارند. یک وزیکول پوشیده با قطر 200 nm حدود 1000 ملکول کلاترین دارد که شبکه ها یا قفسه های شبکه ای انعطاف پذیری را به وجود می آورند که داربست هایی را برای جوانه زدن وزیکول ایجاد می کنند. تکمیل فرایند جوانه زدن منجر به ورود وزیکول پوشیده از کلاترین پالغ به داخل سلول به طریق اندوسینوز می شود.

شکل ۲۴-۲۲ آرایش فرضی گیرنده B-آدمرزیک در غشاء. قسمت پایین شکل نمایی از بالای صفحه غشاء پلاسمایی است. فرض بر این است که مارپیج‌های ۷A و ۷B یک پاکت اتصال به لیگاند به وجود آورند که در آب مارپیج ۷A بیشتر در مرکز قرار دارد.

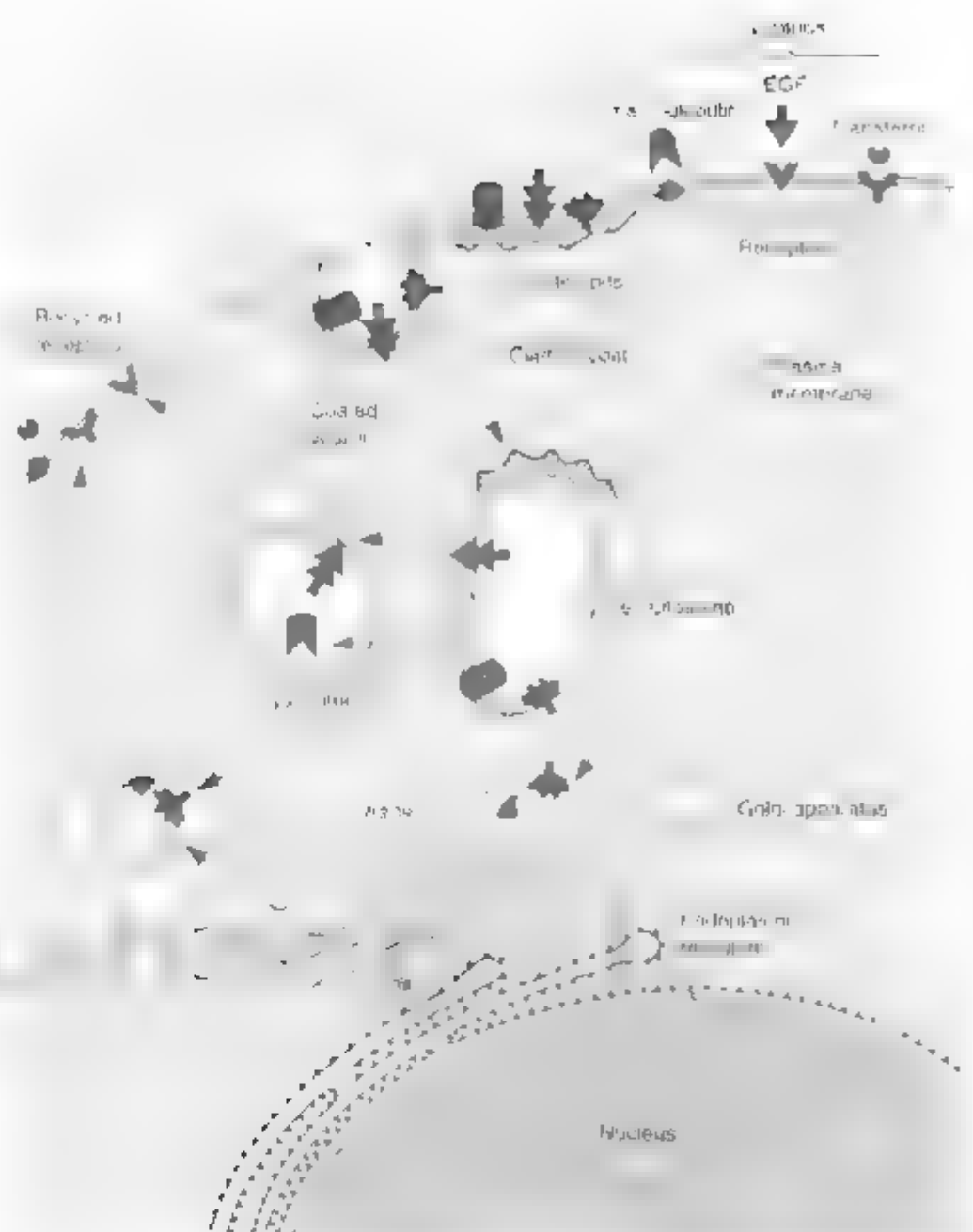
1 Coated pits

2. Receptuering

3 Hexagons

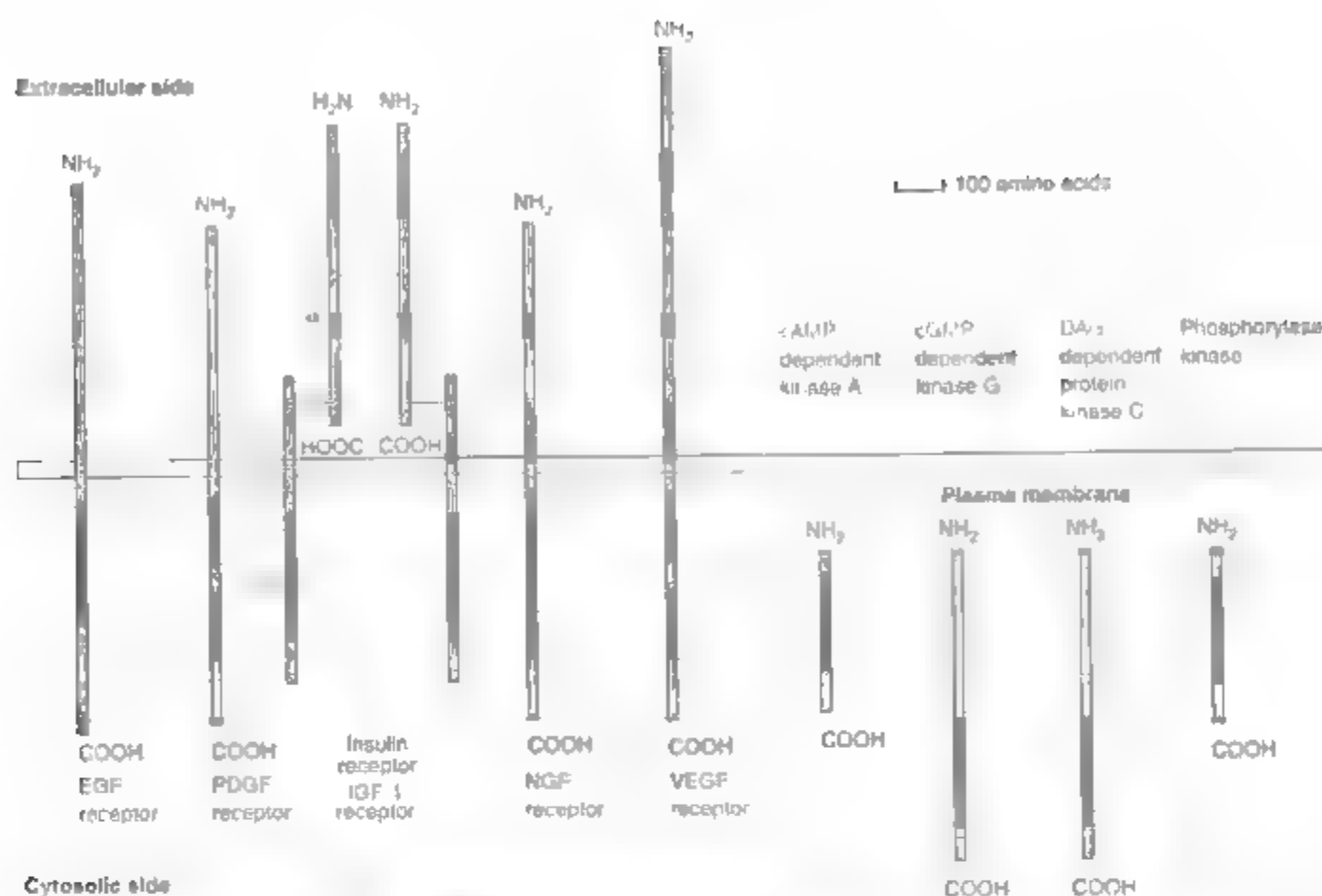
4. Pentagon

9. Varies



شکل ۲۲-۲۵ خلاصه دیگرامی از آندوسیتوز در سلول‌ها. عناصر مورفولوژیکی مسیر آندوسیتوز براساس مقیاس کشیده شده‌اند. لیگاندهایی که نشان داده شده‌اند شامل EGF، ترانسفرین، و β_2 -میکروگلوبولین هستند. در مورد EGF، هم لیگاند و هم گیرنده به لیزوزوم‌ها تحویل داده می‌شوند، در مورد ترانسفرین، هم لیگاند و هم گیرنده دوباره به سطح سلول برمی‌گردند و در مورد β_2 -میکروگلوبولین، لیگاند به لیزوزوم تحویل داده می‌شود، ولی گیرنده دوباره از طریق دستگاه گلیزی به سطح سلول برمی‌گردد.

در صورتی که این هسته حاوی یک جایگاه اتصال گیرنده یا یک جایگاه اتصال لیگاندی باشد، با آندوسیتوز یک گیرنده یا لیگاند سالم به داخل سلول ارائه می‌شود. برای مثال، فاکتورهای رشد به یک گیرنده عشاء سلولی اتصال می‌یابند، ولی حوادثی را آغاز می‌کنند که منجر به میتوز می‌شوند. انتقال پیام ممکن است با اثر بر روی یک پروتئین سیتوپلاسمی اختصاصی (فاکتور رونویسی) رخ دهد که به داخل هسته انتقال می‌یابد. درون‌کشی یک لیگاند سالم می‌تواند امکان تعامل آن با یک گیرنده هسته‌ای را فراهم سازد. با وجود اینکه این نوع مکانیسم‌ها فرضی هستند، دلیلی منطقی را برای همکاری آندوسیتوز

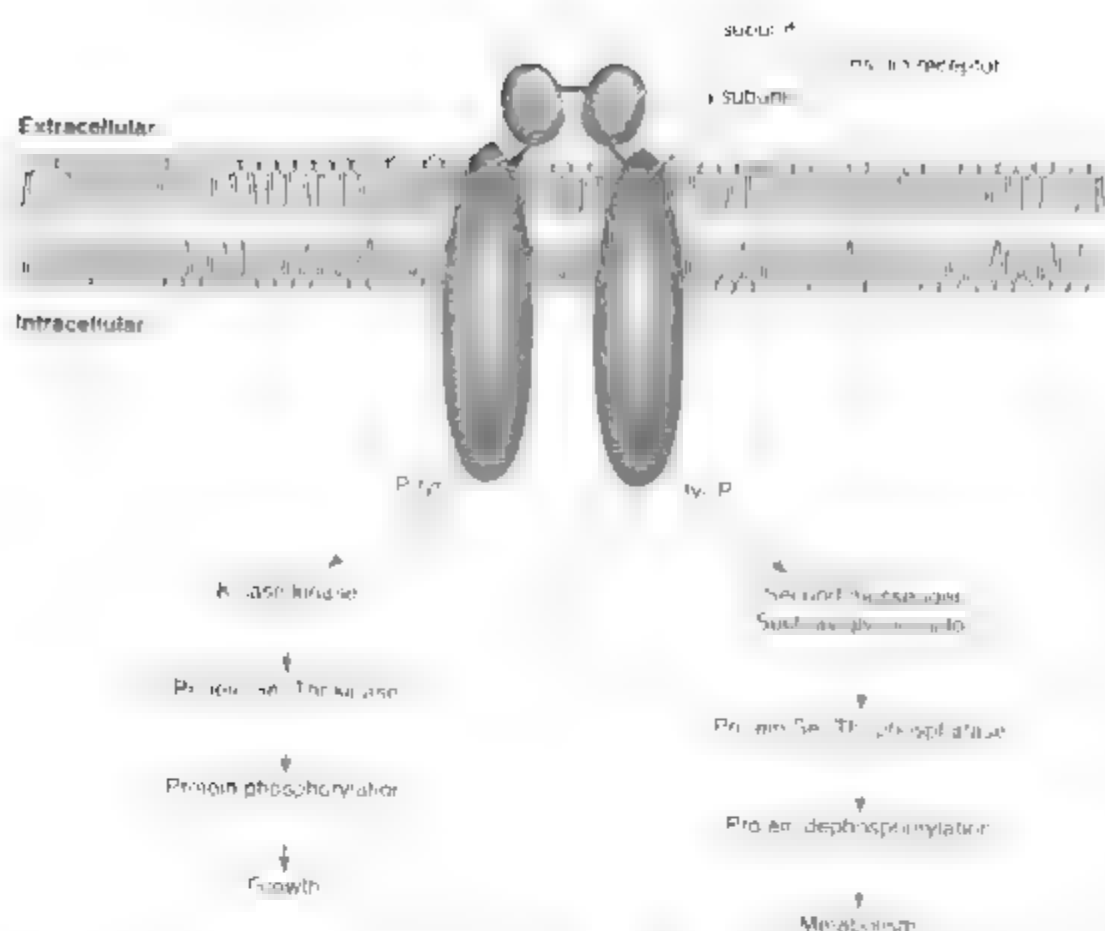


شکل ۲۲-۲۶ پروتئین گیرنده‌های عسله پلاسمایی یا استرولی که موقعیت و دومین‌های کاتالینیکی را نشان می‌دهند در هر مورد دومین کاتالینیک (ماده قرمز) حدود ۲۵۰ ریشه اسید آمینه طول دارد. محف‌ها EGF، فاکتور رشد

شده‌اند. پلی‌پپتیدهای α (خارج سلولی) و β (ترانس‌ممبران) گیرنده انسولین توسط یک زن‌کد می‌شوند که تولید یک پیش‌ساز پروتئینی می‌کند که به دو زیرواحد α و β با اتصال می‌پیوندد. به یک‌دیگر پیوسته می‌شوند و در نتیجه یک پیوسته می‌شوند. این اتوفسفریلاسیون در حالت عادی می‌شود. معمولاً چندین جایگاه فسفریلاسیون دارند و ممکن است توسط یک پیوسته کیاز فسفریله شوند.

گیرنده انسولین: هدایت پیام از طریق تیروزین کیاز

زیرواحد‌های α - گیرنده انسولین در خارج سلول قرار دارند و جایگاه‌های اتصال انسولین هستند (شکل ۲۷-۲۲). اتصال لیگاند همراه با آلفا اتوفسفریلاسیون ریشه‌های تیروزین موجود در قسمت‌های سیتوپلاسمی زیرواحد‌های β می‌باشد. این اتوفسفریلاسیون سبب تسهیل در اتصال پروتئین‌های سوبسترای سیتوپلاسمی نظیر سوبسترای ۱-گیرنده انسولین (IRS-1) می‌شود. IRS-1 در حالت فسفریله به عنوان یک پروتئین لگرنی برای پروتئین‌هایی عمل می‌کند که فعالیت انسولین را وساطت می‌کند. مشخص نیست که آیا فسفریلاسیون



شکل ۲۸-۲۲ مدل فرضی که دو مسیری را تشریح می‌کند که اثرات متافس انسولین بر روی فسفریلاسیون پروتئینی را شرح می‌دهند. سولین به‌طور همزمان سرین/ترئونین فسفریلاسیون برخی پروتئین‌ها را افزایش و بقیه را کاهش می‌دهد. این اثر متافس ممکن است نتیجه فعال‌سازی هم‌کیمارها و هم فسفاتازها باشد. این مدل (۱) تولید یک پیامبر دوم محلول را نشان می‌دهد که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم سرین/ترئونین فسفاتاز را فعال می‌کند و (۲) تحریک یک آبشار از پروتئین کیمارها را نشان می‌دهد که منجر به فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی می‌شود.

پروتئینی تنها مکاسم مربوط به تمامی فست‌های انسولین است. با توجه به این هورمون شامل اثرات متابولیک کوتاه-مدت نظیر افزایش سریع در برداشت گلوکز و اثرات بلند-مدت بر روی تمایز و رشد سلولی می‌باشند. با وجود این که گیرنده انسولین بر روی ریشه‌های تیروئید اتوفسفریله می‌شود و تیروزین‌های IRS-1 را فسفریله می‌کند، همان‌طور که در شکل ۲۸-۲۲ نشان داده شده است، سایر مادیاتورها غالباً بر روی ریشه‌های سرین و ترئونین فسفریله می‌شوند. انسولین فسفریلاسیون برخی پروتئین‌ها و فسفریلاسیون سایر پروتئین‌ها را تحریک می‌کند. فعال‌سازی این مسیرهای اختصاصی مطرح می‌نماید که احتمال دارد مسیرهای هدایت پیام متفاوتی از گیرنده انسولین آغاز شود. ممکن است یک پیامبر دوم انسولین در غشاء سلولی آزاد گردد که مسئول اثرات متابولیکی کوتاه-مدت آن باشد. این پیامبر دوم ممکن است یک مشتق گلیکوپروتئین باشد که فسفوپروتئین فسفاتاز را تحریک می‌کند. در شکل ۲۸-۲۹ دیاگرامی از جزئیات مسیرهای هدایت پیام انسولین آورده شده است. این دیاگرام نشان می‌دهد که اتصال انسولین به زیروحد α گیرنده منبب تسریع در اتوفسفریلاسیون یک زیروحد β بر روی چند ریشه تیروزین می‌گردد. سپس این زیروحد β فعال‌شده، فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی نظیر اعضاء خانواده IRS، شامل Shc و Cbl (اعضاء خانواده IRS)، را کاتالیز می‌کند (شکل ۲۸-۲۹). به دنبال فسفریلاسیون تیروزین، این پروتئین‌ها از طریق دومن‌های SH2 با



کاهش فعالیت کیناری گیرنده انسولین در دیابت قندی حاملگی

در هنگام بارداری، یکی از تطابق‌های متابولیکی مهم در مادر، کاهش نسبت نسبت به انسولین است. این تطابق به فراهم‌سازی گلوکز کافی برای جین در حال نمو کمک می‌کند. هرچند، در برخی خانم‌های باردار، عدم تحمل گلوکز حادث می‌شود. دیابت قندی حاملگی^۱ (GDM) یک مداخله‌ی جدی دوران بارداری است که حدود ۱۴٪ تمامی زنان باردار به آن مبتلا می‌شوند. این بیماری با کاهش زیادی در حساسیت به انسولین و ناتوانی در جبران با افزایش ترشح انسولین مشخص می‌شود. با وجود اینکه هم مقاومت انسولینی ناشی از حاملگی و هم GDM عموماً بعد از حاملگی بهبود می‌یابند، حدود ۳۰٪ تا ۵۰٪ زنان دارای سابقه GDM، به خصوص اگر چاق باشند، در ادامه زندگی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شوند. گرچه مکانیسم‌های سلولی مسئول مقاومت به انسولین در GDM به‌طور کامل مشخص نشده است، ولی به نظر می‌رسد مقاومت به انتقال گلوکز به واسطه انسولین در عضلات اسکلتی مبتلایان به GDM بیش از زنان باردار است. به علاوه، GDM باعث اختلال در متابولیسم کلسیوس می‌شود. این اختلال به کاهش فعالیت کیناری گیرنده انسولین و کاهش حساسیت به انسولین منتهی می‌گردد.

در بیماری‌های GDM نقش دارد. به‌طور اختصاصی‌تر، به نظر می‌رسد سلول‌های عضله اسکلتی مبتلایان به GDM، گلیکوپروتئین^۲ -۱ عشاء پلاسمایی سلول^۱ (PC-۱) را بیش از حد بیان می‌کنند که طبق گزارشات از طریق تعامل مستقیم با زیرواحد‌های α و β گلیکوپروتئین کوپورماسیون ناشی از انسولین، مانع فعالیت تیروزین کیناری گیرنده انسولین می‌شود. به علاوه، به نظر می‌رسد فسفریلاسیون مازاد ریشه‌های سرین تیروزین موجود در داخل گیرنده‌های انسولین عضلاتی موجب تنظیم - کاهش فعالیت تیروزین کیناری در GDM می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد کاهش در بیان و فسفریلاسیون (ریشه‌های تیروزین) سوپسترای -۱ گیرنده انسولین (IRS-۱؛ شکل ۲۴-۲۹) در سلول‌های عضله اسکلتی مبتلایان به GDM وجود دارد. لذا ممکن است این نقص‌های بعد از گیرنده در مسیر پیام‌رسانی انسولین در بیماری‌های GDM و افزایش خطر دیابت نوع ۲ در ادامه زندگی نقش داشته باشند.

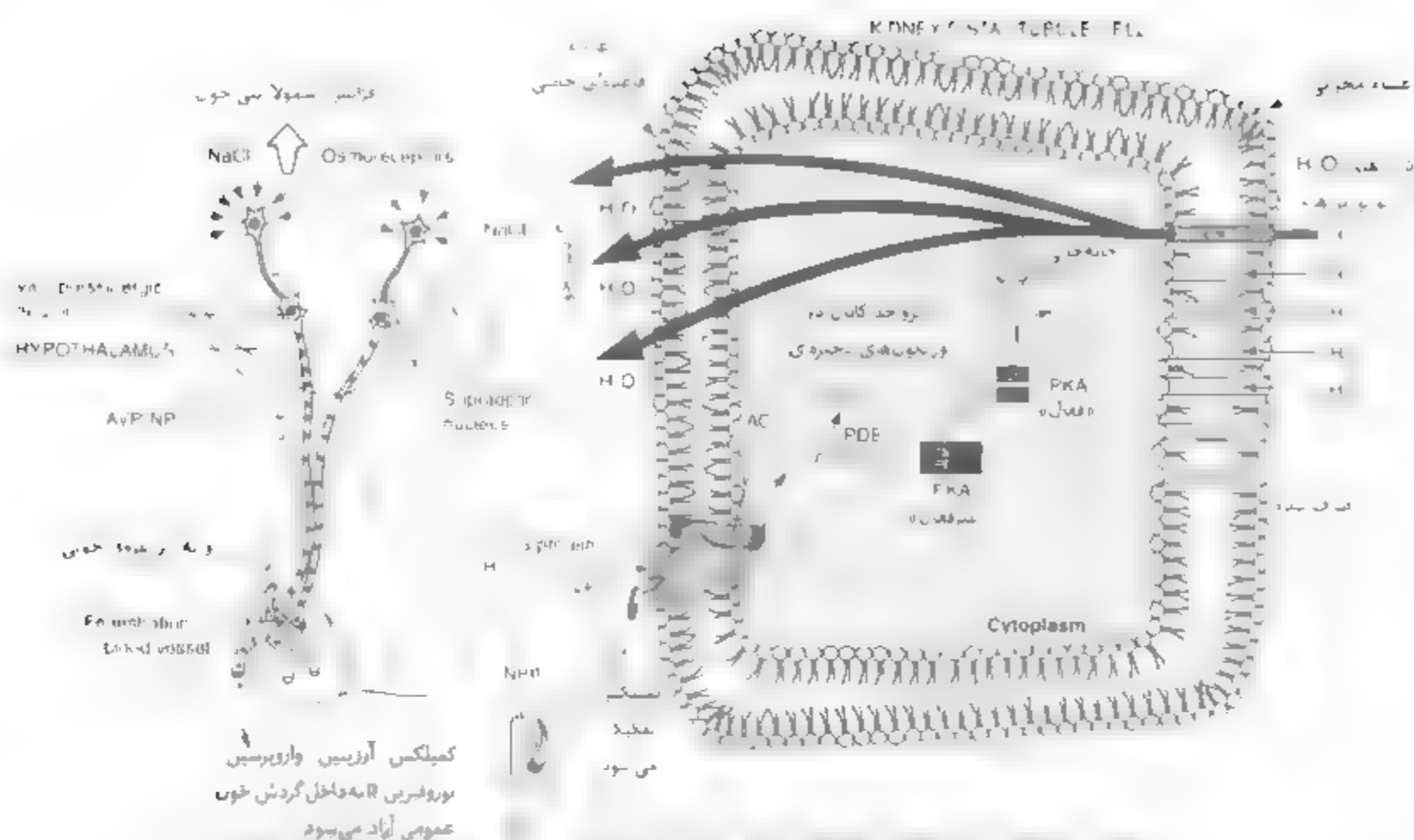
1 Gestational diabetes mellitus

2 Plasma cell membrane glycoprotein 1

از اسورپتورهای پاسخ‌دهنده به غنطت املاح خارج سلولی، آزاد می‌کنند. VP به گیرنده‌های خود در توبول‌های دیستال کلیه، هیپوفیز قدامی، سلول‌های کندی و احتمالاً انواع دیگر سلول‌ها متصل می‌شود. AVP به کدینه جذب می‌شود و به پیوند خود متصل یافته و با تحریک آدیالات سیکلاز سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌شود که خود از طریق فسفریلاسیون زیرواحد‌هایی عمل می‌کند که تجمع یافته و کانال‌های اختصاصی آب یا آکوپورین‌ها را به وجود می‌آورند (ص ۶۲۹). آب با عبور از سلول کبوی به سمت فاعده‌ی حاسی رفته و بعد از ورود به گردش خون سبب کاهش غنطت نمک می‌شود. جهش‌های اختصاصی در توالی‌های قوس داخل سلولی و خارج سلولی کانال‌های آکوپورین منجر به از دست رفتن عملکرد آنها و ایجاد دیابت بی‌مزه کبوی می‌گردد که با افزایش تشنگی و تولید حجم زیاد ادرار مشخص می‌شود. در جدول ۶-۲۲ مثال‌های دیگری از هورمون‌هایی آورده شده است که پروتئین کیناز A را فعال می‌کند.

هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH): پروتئین کیناز C

جدول ۷-۲۲ هورمون‌های پلی‌پپتیدی را فهرست کرده است که مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول و پروتئین کیناز C را فعال می‌کند (ص ۷۲۷). با وجود اینکه AVP پروتئین کیناز A را در



در این سیستم، آدرنالین و نوراپینفرال (Norepinephrine) می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند.

در این سیستم، آدرنالین و نوراپینفرال (Norepinephrine) می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند.

سلول‌های کلیه فعال می‌کند، این هورمون سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز C در سلول‌های هدف می‌شود. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند. در این سیستم، α_1 و α_2 می‌توانند به عنوان α_1 و α_2 عمل کنند و باعث انقباض عروق می‌شوند.

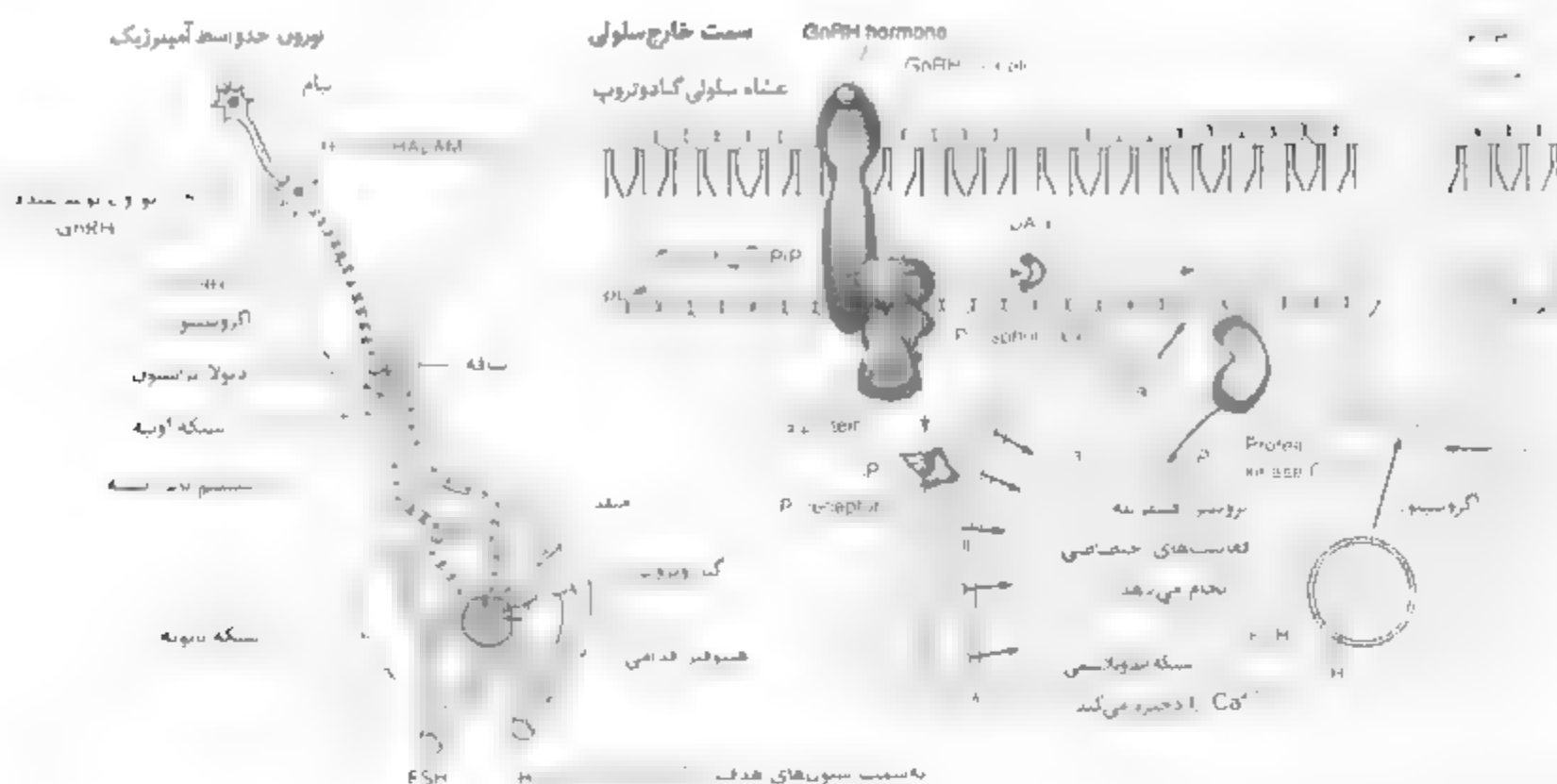
جدول ۶-۲۲ • نمونه‌هایی از هورمون‌هایی که از طریق مسیر پروتئین کیناز A عمل می‌کنند

هورمون	محل فعالیت
CRH	کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی
TSH	فولیکول تیروئید
LH	سلول‌های لیدیک بیضه
FSH	فولیکول بالغ در زمان تخمک‌گذاری و جسم زرد
ACTH	سلول سرئولی لوله منی‌ساز و فوبیکول تخمدانی
پپتیدهای اوبیوئیدی	لایه داخلی سلول‌های کورتکس آدرنال
AVP	برخی در عملکرد CNS با مسیر مهاری از طریق G_i
PGI_2 (پروستاگلندین)	سلولی تیوبول دیستال کلیه
هورمونی مغز	عشاء پلاکت خون
پپی‌مفرین	گیرنده β ؛ بیان در بافت‌های مختلف و انواع متفاوت سلول‌ها

جدول ۷-۲۲ • نمونه‌هایی از هورمون‌هایی که مسیر فسفاتیدیل‌ایوزیتول را تحریک و پروتئین کیناز C را فعال می‌کنند

هورمون	محل فعالیت
RH	روزه‌ای هورمون قدامی، در غده‌های LH
GnRH	گناه‌وتروپ هیپوفیز قدامی برای آزادسازی LH و FSH
AVP	کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی؛ کمک به CRH برای آزادسازی ACTH
TSH	فوبیکول تیروئید؛ آزادسازی هورمون‌های تیروئید؛ سبب افزایش چرخه فسفاتیدیل‌ایوزیتول و همچنین افزایش فعالیت پروتئین کیناز A می‌شود
آنژیوتانسین II/III	سلول لایه گره‌بوتورای کورتکس آدرنال آلدوسترون را آزاد می‌کند
پپی‌مفرین	سلول‌های عشاء صاف که گیرنده‌های α_1 را بیان می‌کند

در آن آزاد می‌سازد. افزایش Ca^{2+} نیز در فعال‌سازی پروتئین کیناز C نقش دارد که نهایتاً منجر به ترشح LH و FSH از همان سلول می‌شود. حداقل ۱۱ ایزوform پروتئین کیناز C وجود دارد که ۹ مورد آنها توسط DAG فعال می‌گردد. ایزوform‌های پروتئین کیناز C به‌طور طبیعی به صورت پروتئین‌های مومری در داخل سیتوپلاسم وجود دارند. آنزیم اراد به شکلی تا می‌شود که جایگاه اتصال به پروتئین‌های سوسترای آن مسدود می‌گردد. با اتصال DAG، این آنزیم به سطح داخلی عشاء پلاسمایی انتقال یافته و در آنجا به فسفولیپ‌های اسیدی متصل می‌گردد. افزایش غلظت Ca^{2+} نیز سبب افزایش اتصال این آنزیم به عشاء می‌شود. وقتی پروتئین کیناز C اتصال یافت، پروتئین بار شده و جایگاه اتصال به سوسترهای



شکل ۲۲-۳۱ تنظیم ترشح LH و FSH توسط پروتئین گیرنده C یک طریق عمومی عمل GnRH در جهت رفساری گندوپرویس ها^۱ گند و پروت های فسوفر قد می نسان داده سنده است محفص ها GnRH هورمون آزادکننده گندوپرویس FSH هورمون محرک فوسکونی H هورمون بولندکننده جسم رد و DAG دی سن کلپسرون

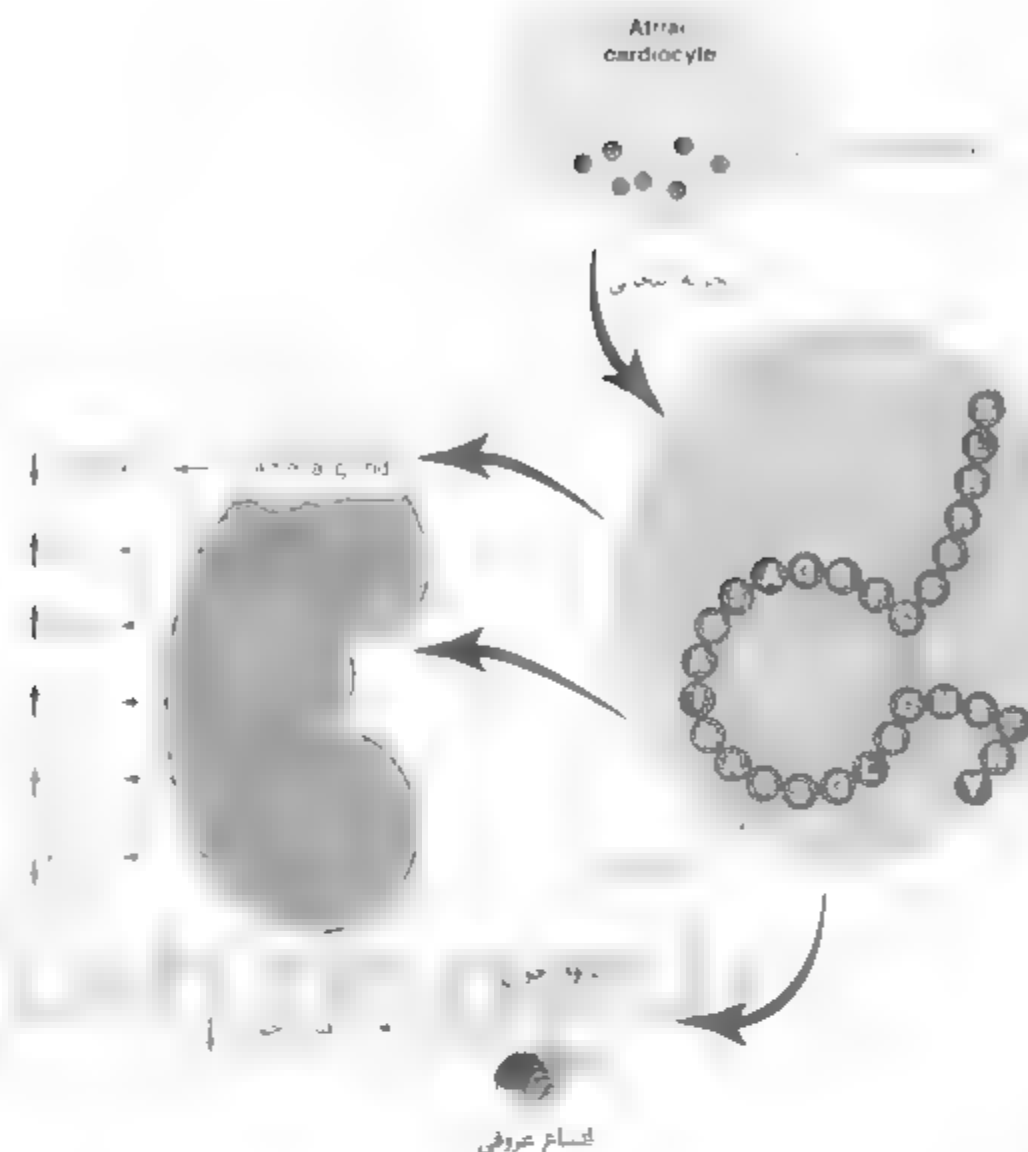
شکل ۲۲-۳۲ دومن های وظیفه دار گیرنده ANF-R₁ این مدل یک دومن اتصال به ANF، دومن (های) عبورکننده ار عرض عشاء یک ناحیه حساس به پروتویر یک دومن گوانیلات سنکلار، خانگاه گوسلاسیون CHO و دو نتهای آمینو و کربوکسیل گیرنده را نشان می دهد



پروتئینی را در معرض قرار می دهد، این تغییر سبب فسفریلاسیون پروتئین های اتصال یافته می شود که انواع مختلفی از اثرات داخل سلولی را وساطت می کنند.

فعالیت فاکتور دهلیزی دفع کننده سدیم (ANF) پروتئین گیرنده G گیرنده فاکتور دهلیزی دفع کننده سدیم^۱ (ANF) یک پروتئین ترانس ممبران است که دومن نتهای کربوکسیل - فعالیت گوانیلات سنکلاری دارد و دومن نتهای آمینو - به ANF اتصال می یابد (شکل ۲۲-۳۲). مدلی برای هدایت پیام توسط ANF در شکل ۲۲-۳۳ آورده شده است. ANF عضوی خانواده ای از پپتیدها است (شکل ۲۲-۳۴). این هورمون توسط سلول های عضله قلب در پاسخ به پیام هایی نظیر افزایش حجم خون، مصرف زیاد نمک، افزایش فشار دهلیز راست و افزایش ضربان قلب آزاد می شود. ترشح این هورمون توسط

1 Atrial natriuretic factor



شکل ۲۲-۲۵ دیاگرام شماتیک سیستم هورمونی فاکتور دفع‌کننده سدیم-آتریو پپتین، پروهورمون در گراول‌های دور هسته‌ای در کاردیوسیت‌های شریانی دجری می‌شود. افزایش حجم عروقی منجر به تجربه آتریو پپتینور و در نتیجه آتریو پپتین می‌شود که خود سبب افزایش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، جریان خون کلیوی (RBF)، حجم ادرار (UV)، دفع سدیم، آب و به همراه کاهش فشار، استرسی و فرسج آلدوسترون و آنژیوتن و آنژیوتن می‌گردد. با انقباض عروقی، فشار خون (BP) کاهش می‌یابد. برعکس، کاهش حجم عروقی سبب کاهش میزان آتریو پپتین در گردش خون می‌شود.

فعال‌کننده‌های پروتئین کیناز C قوی تحریک و توسط فعال‌کننده‌های پروتئین کیناز A کاهش می‌یابد. این فعالیت‌های مخالف ممکن است به ترتیب به واسطه گیرنده‌های α - و β -آدرنرژیک انجام شوند. در شکل ۲۲-۲۵ مووری بر ترشح ANF و اثرات آن آورده شده است. ANF به صورت یک دیمر ترشح می‌شود، ولی تنها شکل منومری آن به گیرنده اتصال می‌یابد. ANF می‌تواند فیلتراسیون گلومرولی را افزایش داده و منجر به افزایش حجم ادرار و دفع یون سدیم می‌شود. ترشح رنین و آلدوسترون کاهش یافته و از انقباض عروقی حاصل از آنژیوتنوسین II جلوگیری می‌شود که نتیجه آن گشادشدن عروق کلیه و سایر سترهای عروقی و شریک‌های بزرگ می‌باشد. ANF این اثرات را از طریق گیرنده عصبی خود به اجرا می‌گذارد که دومین داخل سلولی آن فعالیت گوبلات سیکلازی دارد (شکل ۲۲-۲۳ را ببینید). cGMP تولیدی سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز G می‌شود که خود منجر به فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی دیگر در این مسیر می‌گردد. بسیاری از آنالوگ‌های ANF به گیرنده‌هایی در کلیه اتصال می‌یابد، ولی نمی‌تواند یک پاسخ فیزیولوژیک را به وجود آورد. این موضوع مطرح می‌کند که این گیرنده‌ها ممکن است به عنوان جایگاه‌های اتصال

ذخیره‌سازی-پاکسازی محیطی اختصاصی برای ANF عمل کنند و مقادیر پلاسمایی آن را تعدیل نمایند.

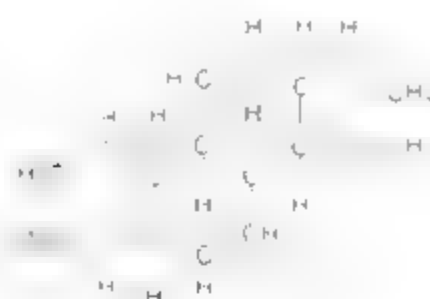
۲۲-۷ • هورمون‌های استروئیدی

ساختمان و فعالیت هورمون‌های استروئیدی

هورمون‌های استروئیدی به هورمون‌های جنسی و پروژسترونی به همراه هورمون‌های ادریوکورتیکالی تقسیم می‌شوند. این هورمون‌ها در غدد جنسی (تخمدان‌ها و بیضه‌ها) و کورتکس ادریال از کدسترول و از طریق ترکیب واسطه Δ^5 -پرگنولون سنتز می‌گردند. اساس ساختمان این ترکیبات را هسته سیکلوپنتانوپرهیدروفنانترن تشکیل می‌دهد؛ شماره‌گذاری این سیستم حلقوی و حروف‌گذاری حلقه‌های آن در شکل ۲۲-۳۶ نشان داده شده است. تعدیل هورمون‌های استروئیدی به اشکال دارای فعالیت کمتر یا غیرفعال مستلزم ایجاد تغییراتی در استخلاف‌های حلقه، به‌جای خود حلقه، می‌باشد. جدول ۲۲-۸ هورمون‌های استروئیدی اصلی و فعالیت‌های اصلی آنها را در انسان خلاصه کرده است. بسیاری از آنها ساختمان کلی مشابهی دارند، در حالی که گیرنده آنها می‌تواند بسیار اختصاصی عمل کند. گیرنده‌های مربوط به کورتیزول و آلدوسترون می‌توانند به هر کدام از این لیگاند‌ها اتصال یابند، ولی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی به پس‌پایی برای اتصال به آلدوسترون دارد. هورمون‌های استروئیدی بر اساس تعداد حلقه‌های خود طبقه‌بندی می‌شوند. بر همین اساس، استروئیدهای ۲۱ کربنه شامل پروژسترون، کورتیزول و آلدوسترون می‌باشند؛ تستوسترون و دهیدرواپی‌آندروسترون ۱۹ کربنه هستند؛ و ۱۷B-استرادیول یک استروئید ۱۸ کربنه است. هورمون‌های جنسی را می‌توان به راحتی به انواع آندروژن‌ها (۱۹ کربنه)، استروژن‌ها (۱۸ کربنه) یا استروئیدهای پروژسترونی یا آدرنالی (۲۱ کربنه) تفکیک نمود. برای مثال، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها (به‌طور شاخص، آلدوسترون) یک OH یا اکسیژن در کربن ۱۱ دارند. استروژن‌ها فاقد گروه متیل کربن ۱۹ بوده و حلقه A آنها سه پیوند دوگانه دارد. بسیاری از گیرنده‌های استروئیدی اساساً حلقه A هورمون اختصاصی خود را شناسایی می‌کنند. برای مثال، گیرنده استروژن می‌تواند حلقه A استرادیول را که به خارج صفحه حلقه‌های B-C-D امتداد یافته است، از حلقه‌های A موجود در سایر استروئیدها تمیز دهد که هم‌صفحه با حلقه‌های B-C-D هستند. این ارتباط بین حلقه A و حلقه‌های B-C-D در شکل ۲۲-۳۷ شرح داده شده است.

بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی

مسیرهای تبدیل کلسترول به هورمون‌های استروئیدی کورتکس آدرنل در شکل ۲۲-۳۸ نمایش داده شده‌اند. با شکسته شدن زنجیر جانبی کلسترول، تولید Δ^5 -پرگنولون و ایزوکاپروآلدنید می‌شود. Δ^5 -پرگنولون پیش‌ساز مورد نیاز برای سنتز تمامی هورمون‌های استروئیدی

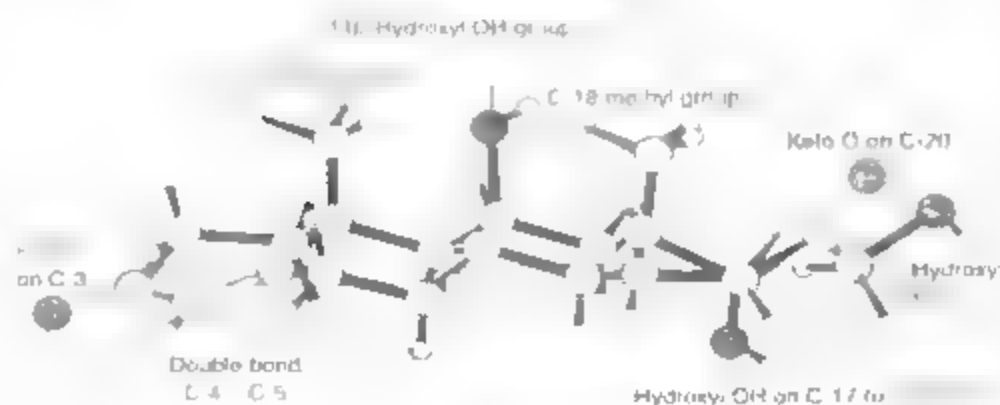
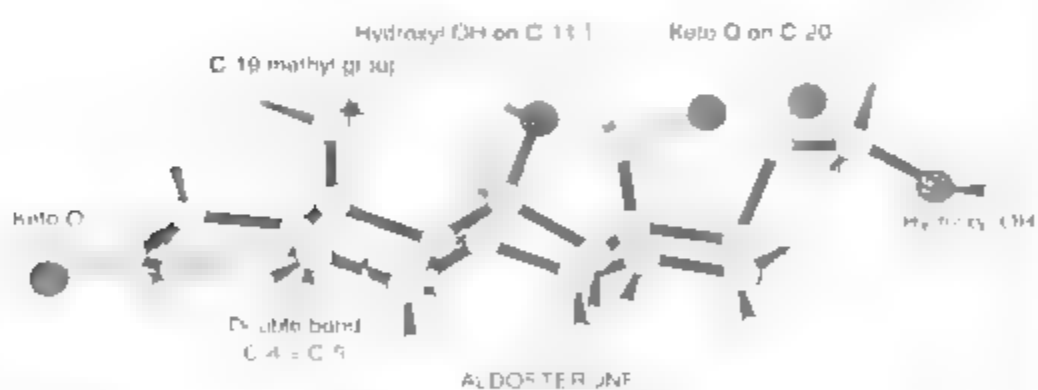
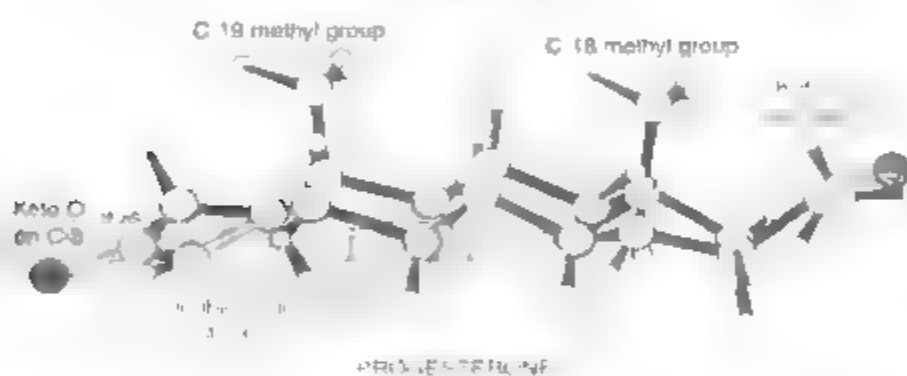
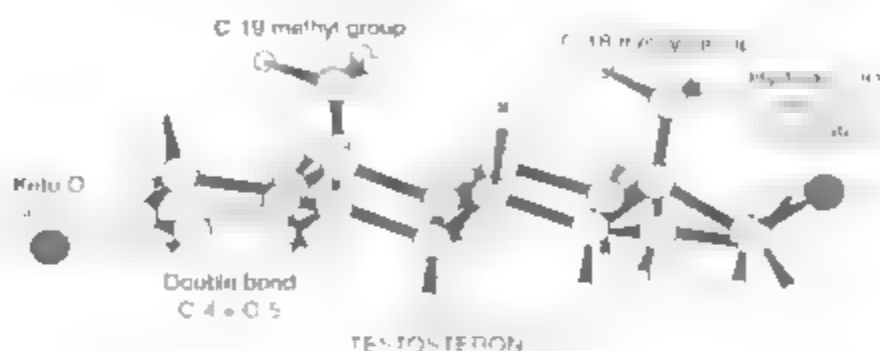
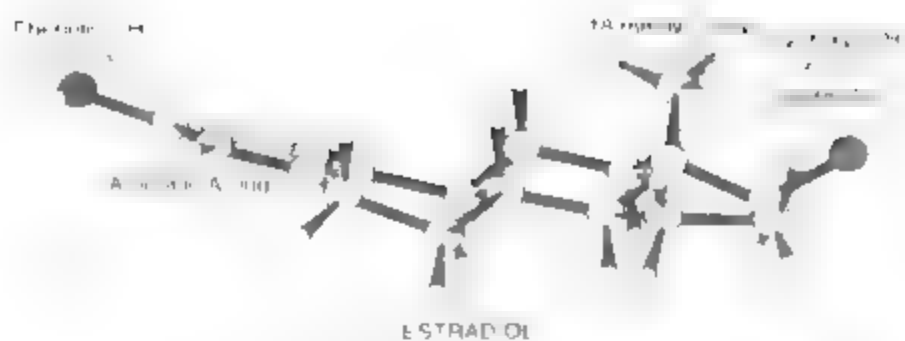


Cyclopentanoperhydrophenanthrene nucleus

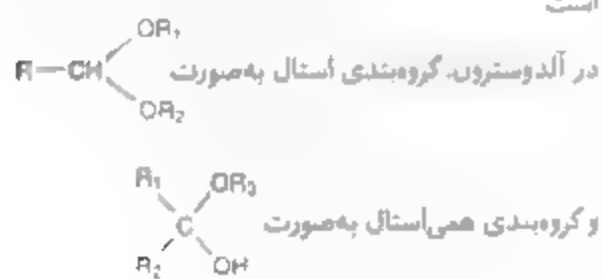


سیستم شماره‌گذاری کربن‌ها

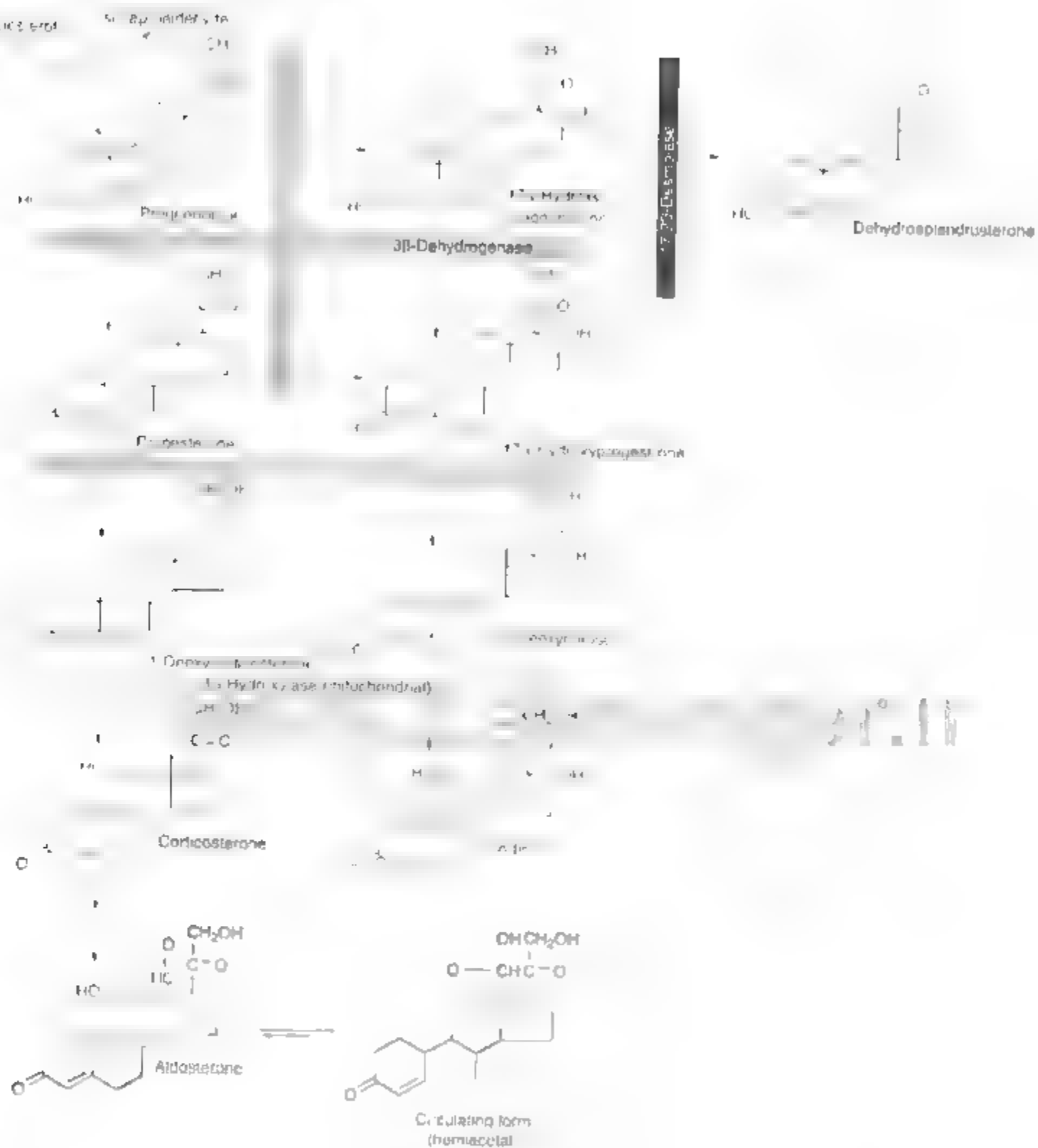
شکل ۲۲-۳۶ هسته استروئیدی.



شکل ۲۲-۳۷ نمایش‌های «گوی و میله» برخی هورمون‌های استروئیدی که با روش‌های کریستالوگرافی اشعه-X تعیین شده‌اند. جزئیات هر کدام از این ساختمان‌ها مشخص شده است.

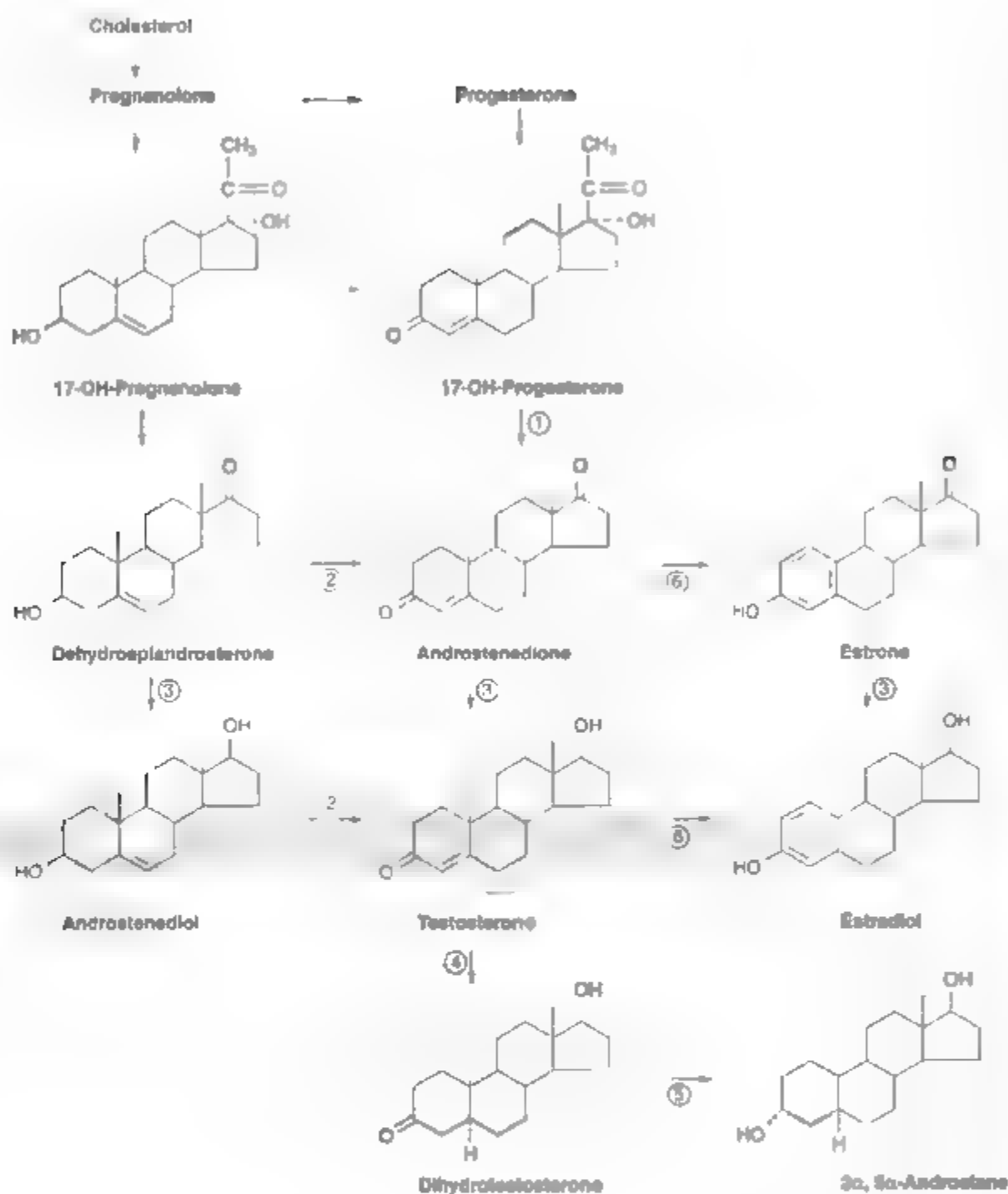


می‌باشد که در آنها R_1 و R_2 اشاره به استخلاف‌های متفاوت دارند.



شکل ۲۲-۳۸ تبدیل کسترول به هورمون‌های قشری آدرنال. تمامی ترکیبات واسطه آورده شده‌اند و تنها آنزیم‌های دارای اهمیت بالایی نشان داده شده‌اند.

هیدروکسیلازهای شبکه آندوپلاسمی که در سنتز هورمون‌های استروئیدی نقش دارند از اکسیژن ملکولی (O_2) برای افزودن اتم اکسیژن به ساختار استروئیدی (به صورت یک OH) استفاده می‌کنند، در حالی که اتم دوم به آب احیاء می‌شود. الکترون‌ها از $NADH$ یا $NADPH$ حاصل شده و از طریق یک فلاوپروپروتئین به فروردکسین یا یک پروتئین غیرهمی مشابه انتقال داده می‌شوند. توجه داشته باشید که در حین سنتز هورمون‌های استروئیدی.



شکل ۲۲-۳۹ تبدیل کلسترول به هورمون‌های جنسی. تستوسترون استروئید اصلی ترشحی توسط بیضه‌ها است. استرادیول و پروژسترون، استروئیدهای اصلی ترشحی توسط تخمدان‌ها هستند. آنزیم‌ها عبارتند از: (۱) ۲۰-۱۷-دسمولاز (۲) دهیدروژناز و لیرومیرال (۳) ۱۷β - هیدروکسی دهیدروژناز (۴) ۵α - ردوکتاز، (۵) ۳α - ردوکتاز، و (۶) آروماتاز

ترکیبات واسطه به داخل و خارج میتوکندری جابه‌جا می‌شوند. وقتی استروئیدهای اختصاصی مستقر شدند، از میان غشاء پلاسمایی انتشار یافته و وارد جریان عمومی خون می‌شوند و در این محل اغلب به پروتئین‌های انتقالی متصل می‌گردند. برخلاف هورمون‌های پپتیدی، استروئیدها در وزیکول‌های ترشحی ذخیره نمی‌شوند.

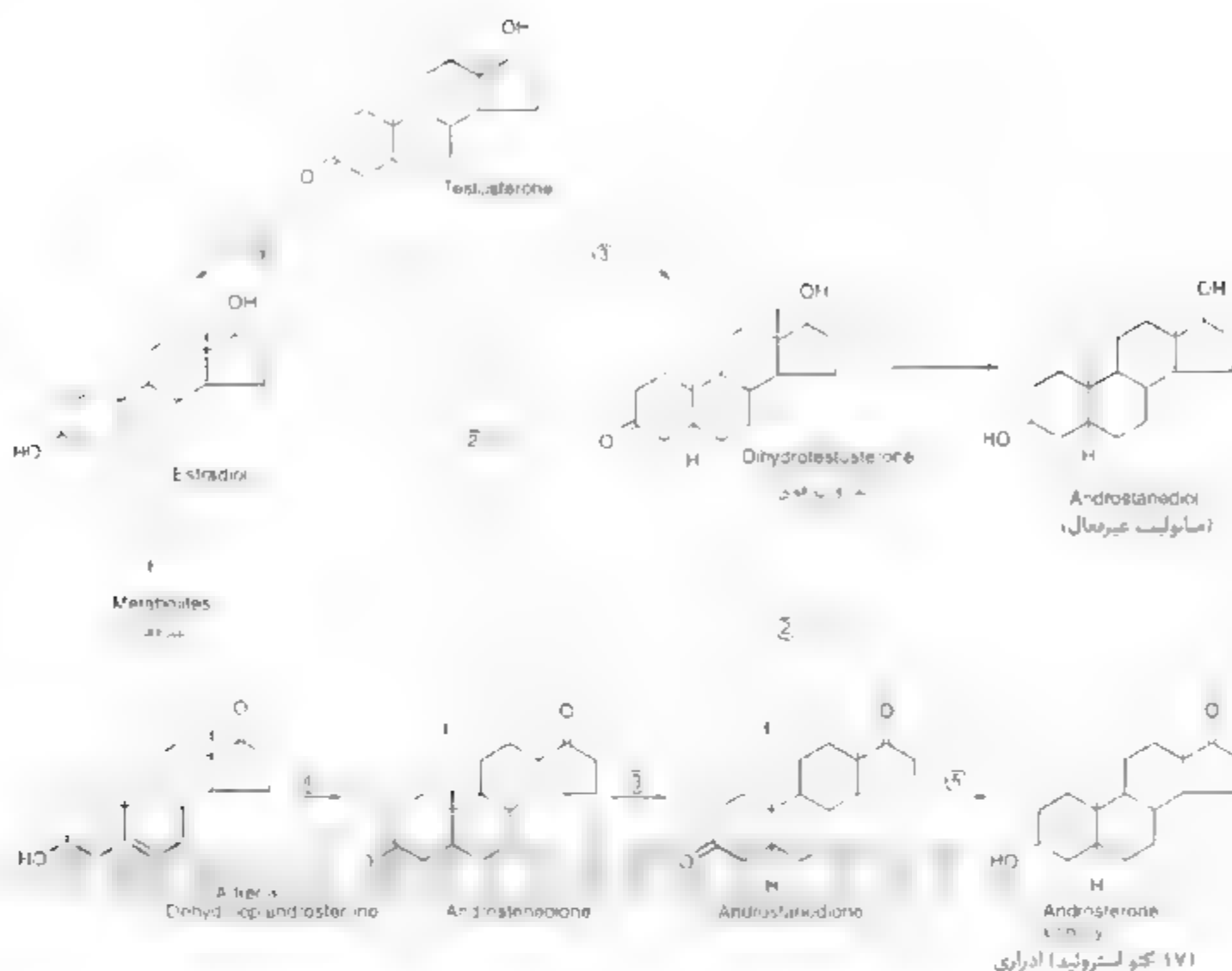
متابولیسم هورمون‌های استروئیدی

به دلیل اتصال هورمون‌های استروئیدی به پروتئین‌های پلاسمایی که موجب حفاظت آنها در برابر تجزیه می‌شود، متابولیسم این هورمون به آرامی صورت می‌پذیرد. در انسان، کورتیزول منحصراً به ترانس‌کورتین سرمی اتصال یافته و نیمه-عمر آن در حدود ۶۰ تا ۷۰ دقیقه می‌باشد. برعکس، نیمه-عمر آلدوسترون که اتصال زیادی به پروتئین‌های پلاسمایی ندارد، به حدود ۲۰ دقیقه است. گند محلی اصلی متابولیسم هورمون‌های استروئیدی است و برای هر استروئید تعداد زیادی متابولیت تولید می‌شود. به طور کلی، واکنش‌های انزیمی درگیر، تمایل به کاهش فعالیت بیولوژیکی و افزایش حلالیت در آب و لذا تسهیل دفع ادراری آنها دارند. کونزوگاسیون (ص ۵۹۳) نیز سبب افزایش حلالیت در آب متابولیت‌های استروئیدی می‌شود؛ گلوکوکورئیدها و سولفات‌ها معمول‌ترین کونزوگه‌ها هستند. برآورد میزان دفع هورمون استروئیدی اغلب براساس میزان متابولیت‌های ادراری استوار است، چندین عامل بر روی متابولیسم کندی استروئیدها و بنابراین حذف آنها از گردش خون نیز می‌کند. سن بر روی متابولیسم استروئیدها در کبد تأثیر دارد و برداشت برخی استروئیدها در اطفال و افراد مسن آهسته‌تر (سرعت پاکسازی متابولیکی کمتر) است. سرعت متابولیسم هورمون‌های استروئیدی همچنین در مبتلایان به پرکاری تیروئید افزایش و در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید و نوع مختلف سندرم‌های کندی کاهش می‌یابد.

۱. سنگ ۶۰-۲۰٪ در میانه نیمه دهه ۱۹۷۰ میلادی، به سبب حذف متابولیسم تستوسترون، به نمایش گذاشته شده است. با این متابولیسم، این آندروژن لزوماً غیرفعال نمی‌شود. تستوسترون توسط آروماتاز به استروئید فعال استرادیول تبدیل می‌شود. احیاء تستوسترون توسط 5α -ریدوکتاز در برخی سلول‌های هدف همراه با تولید دی‌هیدرو-تستوسترون می‌باشد که آندروژن قویتری است. آندروسترون به عنوان محصول متابولیک انتهایی غیرفعال اصلی که در این مسیر تولید می‌شود، کونزوگه شده و از طریق ادرار دفع می‌گردد. دی‌هیدرواپی آندروسترون (DHEA) به عنوان آندروژن اصلی آدرنال، یکی از موارد سبب شده ۱۷-کتواستروئیدهای ادراری است. دو متابولیت دیگر تستوسترون به معادیر نسبتاً کمی وارد ادرار می‌شوند. اینها شامل آندروستن دیول، حاصل از احیاء گروه 3 -کتو دی‌هیدرونتستوسترون، و متابولیت‌های استروژن می‌باشند که بعد از تبدیل تستوسترون به استرادیول تولید می‌شوند.

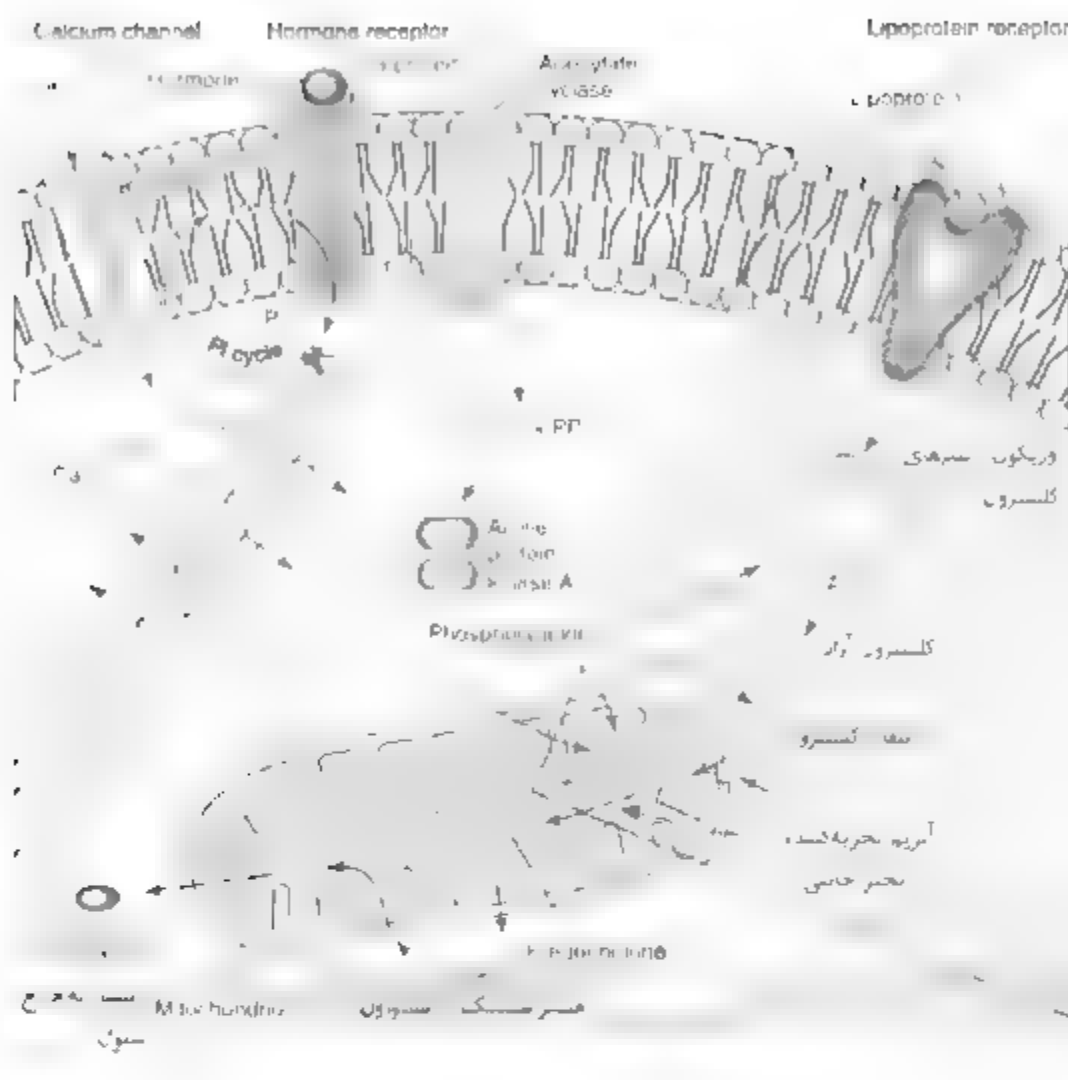
تنظیم مسیر هورمون‌های استروئیدی

تنظیم پیوسته هورمون‌های استروئیدی به واسطه غلظت داخل‌سلولی Ca^{2+} و cAMP صورت می‌پذیرد. در حالی که ممکن است تولید IP_3 نیز در این تنظیم نقش داشته باشد (شکل ۲۱-۲۲). cAMP اثرات سریع (چند ثانیه تا چند دقیقه) و آهسته‌ی (چند ساعت) بر روی سنتز استروئیدها دارد. اثرات سریع شامل به حرکت در آمدن و تحویل کلسیفرول به



شکل ۲۲-۴۰ متابولیسم تستوسترون در جهت تولید استروئیدهای فعال با ۱۷-کتولستروئیدهای غیرفعال ۲
 تریم‌ها عبارتند از: (۱) آروماتاز، (۲) ۱۷β-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (۳) ۵β-ردوکتاز، (۴)
 ۳β-هیدروکسی استروئید، پرومراز، و (۵) ۳β-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز

ست، داخلی میتوکندری است که در آنجا توسط آنزیم تجزیه‌کننده زنجیر جانبی کلاسترول به پرگنولون تبدیل می‌شود (ص ۵۸۶). برعکس، اثرات استه‌تر مستلزم افزایش رونویسی ژن‌های مربوط به آنزیم‌های استروئیدوزیک می‌باشد که مسئول حفظ تولید استروئیدی سند-حدت مطلوب می‌باشد. یک فسفوپروتئین ۳۰ kDa، تحت عنوان پروتئین تنظیمی حاد استروئیدوزیک (STAR)، می‌باشد که جانه‌جایی کلاسترول از خارج میتوکندری به عشاء‌های داخلی میتوکندری و تسهیل می‌کند. در انسان، STAR mRNA به‌طور اختصاصی در بیضه‌ها، تخمدان‌ها و آدرنال‌ها بیان می‌شود که محل سنتز استروئیدها می‌باشد. در متلایان به هیپرپلازی لیپوئیدی مادرزادی آدرنال (LCAH)، به‌عنوان یک بیماری ارثی که - سنتز استروئیدهای آدرنال و عدد-جسی به‌میزان قابل توجهی محتل شده و رسوب لیپوئیدی مشاهده می‌گردد، بیان پروتئین‌های STAR ناقص و غیروطبیعه‌دار وجود دارد این



شکل ۴۱-۲۲ ضروری بر تحریک بیوستز هورمون‌های استروئیدی. ماهیت هورمون (بالای شکل) بستگی به نوع سلول و گیرنده (ACTH برای سنتز کورتیزول، FSH برای ستر استرادیول، LH برای ستر تستوسترون، و غیره دارد که در جدول ۹-۲۲ آورده شده‌اند) بدین ترتیب آدیلات سیکلاز از طریق یک پروتئین G تحریکی و یک کانال کلسیمی به طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق فعال‌سازی چرخه فسفاتیدیل ایسورینول (چرخه PI) فعال می‌شود. در صورت تحریک چرخه PI، IP₃ میزان Ca^{2+} را از ذخایر ER افزایش می‌دهد. cAMP پروتئین کیاز A را فعال می‌کند که خود از طریق افزایش هیدرولیز استرهای کلسرول در وریکول‌ها به کلسرول آزاد، سبب افزایش انتقال کلسرول به داخل می‌شود. این می‌شود معادیر افزایش یافته Ca^{2+} و فسفولایسول پروتئینی به همراه الفاء STAR منجر به افزایش تجربه رجیر جایی و بیوستز استروئید می‌گردد. این واکنش‌ها بر مراحل محدودکننده سرعت (دسترس به کلسرول از استرهای کلسرول ذخیره‌شده در وریکول‌ها، انتقال کلسرول به غشاء داخلی میتوکندری، و واکنش تجربه رجیر جایی) بیوستز استروئید علیه می‌کند که نتیجه آن فرس عمر و شرح استروئید می‌باشد.

جدول ۹-۲۲ هورمون‌هایی که مستقیماً ستر و آزادسازی هورمون‌های استروئیدی را تحریک می‌کند

هورمون	سلول یا ساختمان تولیدکننده استروئید	پیام	پیامبر دوم	سیستم پیام
کورتیزول	ناحیه فاسیکولاتای آدرنال	ACTH	Ca^{2+} , cAMP, PI cycle	سیستم هیپوفیزی-هیپوفیزی
الدوسترون	لایه گرانولوزی آدرنال	آنژیوتانسین II/III	چرخه Ca^{2+} , cAMP	سیستم هیپوفیزی-هیپوفیزی
تستوسترون	سلول لیدیک	LH	cAMP	سیستم هیپوفیزی-هیپوفیزی
۱۷β-استرادیول	فولیکول تخمدانی	FSH	cAMP	آبشار هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-تخمدانی
پروژسترون	جسم زرد	LH	cAMP	آبشار هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-تخمدانی
۱,۲۵(OH) ₂ D ₃	کبد	PTH	cAMP	مورخو سید، غده پینه‌ای، غده پینه‌ای، غده پینه‌ای

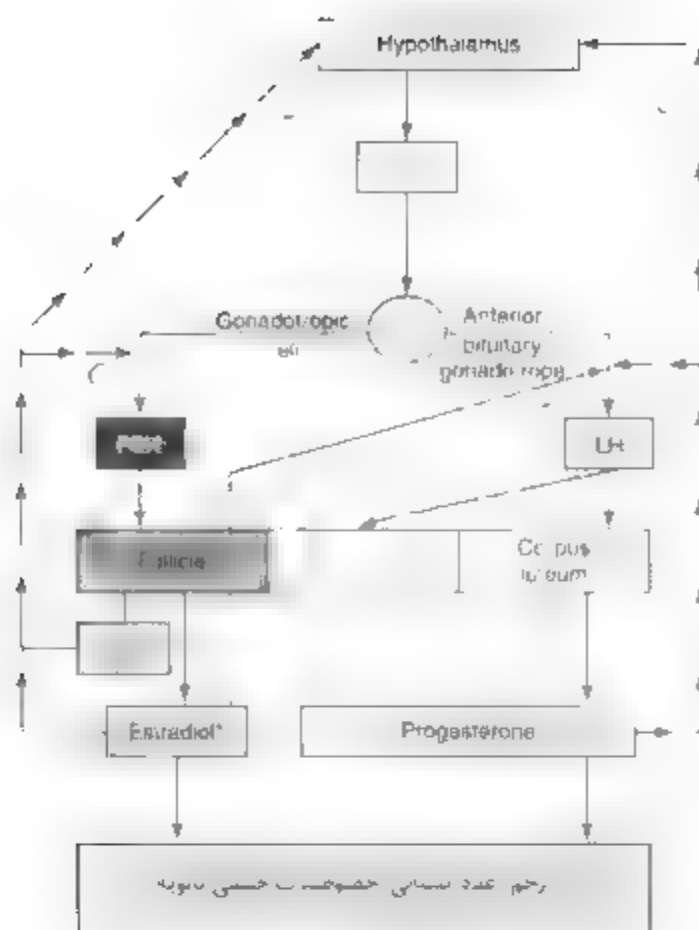
مرسوخ مصح می‌کند که پروتئین STAR، پره‌سی است که توسط هورمون الفاء سده و تنظیم حاد بیوستز هورمون‌های استروئیدی را وساطت می‌کند. هورمون‌های پلی‌پپتیدی که بیوستز و ترشح هورمون‌های استروئیدی را تحریک می‌کنند، در جدول ۹-۲۲ خلاصه شده‌اند. این هورمون‌ها از طریق گیرنده‌های خود در غشاء‌های سلولی عمل می‌کنند، در جایی که هر دو چرخه فسفاتیدیل ایسورینول و cAMP نقش دارند، مشخص

توسط مریم مدل آنژیوتانسین (ACE) که در سطح سلول‌های اندوتلیال، پلازما و کسری وجود دارد، به اکتاپتید فعال آنژیوتانسین II تبدیل می‌گردد. در ادامه توسط یک آمیوپتیداز، آنژیوتانسین II به هپتاپتید آنژیوتانسین III تبدیل می‌شود. آنژیوتانسین‌های II و III به گیرنده آنژیوتانسین اتصال می‌یابند (شکل ۲۲-۴۳ را ببینید) که نتیجه آن فعال‌سازی فسفولیپاز C در جهت تولید IP_3 و DAG می‌باشد. سپس IP_3 آزادسازی Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی را آغاز می‌کند. به علاوه، کانال Ca^{2+} غشاء پلاسمایی توسط کمپلکس آنژیوتانسین-گیرنده باز می‌شود. این حوادث منجر به افزایش قابل توجه در Ca^{2+} آزاد میتوچاندری می‌شود که همراه با DAG، پروتئین کیناز C را فعال می‌کنند. استیل کولین که به واسطه استرس عصبی آزاد می‌شود، از طریق گیرنده استیل کولینی موسکاربینی اثرات مشابهی را بر روی مقادیر کلیم و فعالیت پروتئین کیناز C به وجود می‌آورد (ص ۶۹۷). فسفریلاسیون آنزیم‌هایی که مراحل محدودکننده سرعت را در سنتز آلدوسترون تحریک می‌کنند، منجر به افزایش سنتز آلدوسترون می‌گردد. در سلول‌های تیبول دیستال کلیه، این استروئید آدرنال به گیرنده خود اتصال یافته و بیان ژن‌های مربوط به پروتئین‌هایی نظیر زیرواحد‌های مخصوص کانال‌های Na^+ غشایی را افزایش می‌دهد که خود سبب افزایش جذب Na^+ از صاف‌شده گلومرولی می‌گردد. با وجود اینکه ACTH به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی سنتز آلدوسترون در نظر گرفته می‌شود، سطح حد درستی از آن به سبب کمبودهای فیزیولوژیک در غشای غویز ACTH موجب حساسیت سر و سطح کورتیزول توسط سلول‌های لایه فاسیکولار است (شکل ۲۲-۴۲ را ببینید). کورتیزول نیز سبب بازجذب قابل توجه Na^+ در کلیه می‌شود و احتمالاً برای این منظور از طریق تحریک گلوکوکورتیکوئیدی انتقال‌دهنده ناهموسی Na^+/H^+ در غشاء مجاری سلول‌های اپی تلیال کلیه عمل می‌کند.

شرایط فیزیولوژیکی عکس حالتی که منجر به فعال‌سازی آنژیوتانسین I و II می‌شوند، سبب تولید فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم (ANP) یا اتریوپتین از دهلیز قلب می‌گردند (اشکال ۲۲-۴۳ و ۲۲-۴۴ را ببینید). افزایش حجم خون منجر به افزایش کشش دهلیزها و افزایش سنتز و ترشح ANP می‌شود. در سلول لایه گرانولوز، ANP فعالیت گیرنده که سبب سنتز و ترشح $cAMP$ می‌دهد به سبب افزایش $cGMP$ و مهار سنتز و ترشح آلدوسترون و همچنین مهار تولید $cAMP$ توسط آدنیلات سیکلاز می‌باشد.

استرادیول

کنترل هورمونی سنتز و ترشح ۱۷β-استرادیول در شکل ۲۲-۴۵ نشان داده شده است. در زمان بلوغ خنثی‌ها، GnRH که تحت کنترل مرکز مغزی بالاتر قرار دارد، به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. در طی دوران بزرگسالی این هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی، رادسازی FSH و LH را از گنادوتروب‌های هیپوفیز قدامی تحریک می‌کند (ص ۱۱۹۷). FSH



* در دست قبل از تحمک گذاری، میزان استرادیول افزایش یافته و سپس به تدریج کاهش می یابد. گنادوتروپین ها می شود.

شکل ۲۲-۴۵ تولید و ترشح ۱۷β-استرادیول و پروژسترون.

سنتز و ترشح ۱۷β-استرادیول را در تخمدان تحریک می کند. این استروئید اثر پس نوردی منفی بر روی گنادوتروپ های هیپوفیز در جهت کاهش سطح FSH، روی سبوره های هیپوتالاموسی تولیدکننده GnRH دارد. هرچند، در نزدیکی وسط سیکل تخمدانی، ۱۷β-استرادیول یک اثر مثبت بر گنادوتروپ ها اعمال می کند (شکل ۲۲-۴۵) که نتیجه آن ردسازی منفی است. سطح LH و FSH، همگی در سطح FSH می باشد. (شکل ۱۹-۲۲ را ببینید). این سیخ LH برای رخداد تحمک گذاری ضروری است (ص ۱۱۹۷). بعد از تحمک گذاری، یک جسم زرد^۱ (CL) و طبعه دار از فولیکول پاره شده تولید می شود که ستر پروژسترون و مقداری استرادیول را انجام می دهد. هرچند، پروژسترون ستر و آزادسازی پیوسته LH را مهار می کند. نهایتاً به دلیل کاهش میزان LH پلاسمایی، جسم زرد (پس رفته) و می میرد. میزان پروژسترون و استرادیول در خون به میزان قابل توجهی کاهش یافته و منجر به خونریزی و کاهش اثرات منفی آنها بر روی هیوفیز قدامی و هیپوتالاموس می گردد. وقتی اثر پس نوردی منفی حاصل از استرادیول و پروژسترون حذف می شود، چرخه

۱ Corpus luteum



قرص‌های ضدبارداری خوراکی

بسیاری از اشکال داروهای ضدبارداری خوراکی براساس این واقعیت می‌باشند که استروژن‌ها و پروژسترون می‌تواند ترشح هیپوفیزی FSH و LH را مهار نموده و به موجب آن سبب مهار بلوغ فولیکول تخمدانی و تخمک‌گذاری شوند. اکثر داروهای ضدبارداری خوراکی ترکیبی از یک استروژن ساختگی و یک ماده پروژسترون-مانند یا پروژستین می‌باشند. این -کب استروئیدها موج LH مورد نیاز تخمک‌گذاری را مهار نموده و سبب ضخیم‌شدن و غرق‌شدن اندومتر رحم می‌شود. قرص‌های قاعد استروئید (پلاسیبو) معمولاً در برنامه دارویی حدوداً ۲۸ روزه قرار داده شده که منجر به کاهش قابل توجه مقادیر خوبی استروژن‌ها و پروژستین‌ها و رخداد قاعدگی می‌شوند. وقتی ترکیبی از داروهای ضدبارداری خوراکی از سر گرفته می‌شود، مقادیر خوبی استروژن و پروژستین دوباره افزایش یافته و اندومتر رحم ضخیم می‌شود. به دلیل رخداد قاعدگی در زمان موردنظر دوره ماهیانه،

این حالت منجر به ایجاد یک دوره کاذب می‌شود. برخی داروهای ضدبارداری خوراکی، نظیر مینی‌پیل، تنها حاوی پروژستین هستند. با وجود اینکه این قرص‌ها مانع موج LH مورد نیاز برای تخمک‌گذاری نمی‌شوند، ولی همچنان برای جلوگیری از باروری مؤثر هستند، زیرا اثرات ضدبارداری دیگری دارند. برای مثال، این پروژستین‌ها می‌توانند بر روی ترکیب موکوس دهانه رحم تأثیر بگذارد و سدس ترتیب مانع عبور اسپرم از دهانه رحم شوند. این داروها همچنین مانع بیشتر آندومتر به واسطه استروژن شده و بنابراین از لانه‌گزینی جلوگیری می‌کنند. روش هورمونی دیگر برای جلوگیری از بارداری شامل کاشت کپسول‌های سلیکونی حاوی پروژستین به طریق جراحی در ربر پوست می‌باشد. در این حالت، پروژستین به آهستگی آزاد شده و بنابراین برای ۳ تا ۵ سال مانع بارداری می‌شوند.

1 Mmpyl

قاعدگی جدیدی رخ می‌نماید. رسد سپس ۲۲-۲۴ سرچ می‌دهد که قرص‌های ضدبارداری خوراکی به چه طریقی این توانایی را مختل می‌کنند.

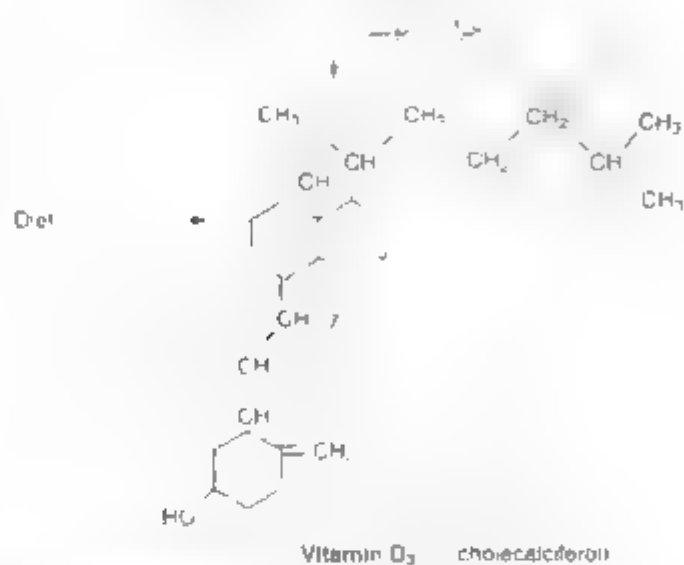
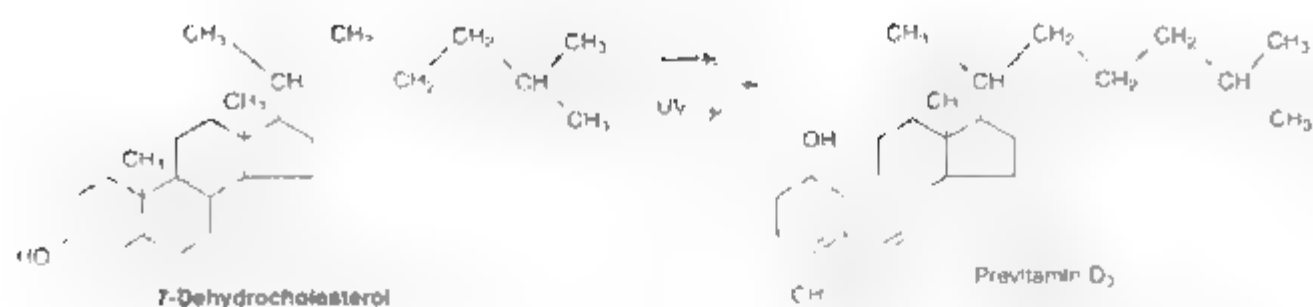
در مردان LH اساساً با اثر بر روی سلول‌های لیدیک، سنتز تستوسترون را تحریک می‌کند. FSH با عمل بر روی سلول‌های سرتولی، تبدیل تستوسترون ترشح‌شده از سلول‌های لیدیک را به 17β -استرادیول تحریک می‌کند که برای اسپرماتوژنز لازم است. FSH همچنین سلول‌های سرتولی را برای ترشح پروتئین اتصالی آندروژن تحریک نموده که با اتصال به تستوسترون و استرادیول، آنها را به داخل مجرای لوله‌های منی‌ساز^۱ حمل می‌کند؛ این هورمون‌ها در این محل برای بلوغ اسپرم لازم هستند. خود تستوسترون با اثر پس‌نوردی منفی سبب کاهش ترشح GnRH می‌شود. سلول‌های سرتولی همچنین هورمون گلیکوپرونی اینهین B را ترشح می‌کند که همان هورمونی است که توسط سلول‌های گرانولوزای تخمدان ترشح شده و به‌طور انتخابی ترشح FSH را مهار می‌کند. این قوس‌های پس‌نوردی منفی هورمونی، ترشح تستوسترون و استرادیول را کاهش داده و سبب مهار فرایند اسپرماتوژن می‌گردد. بیوستز تستوسترون از کلسترول در شکل ۲۹-۲۲ خلاصه شده است.

ویتامین D₃

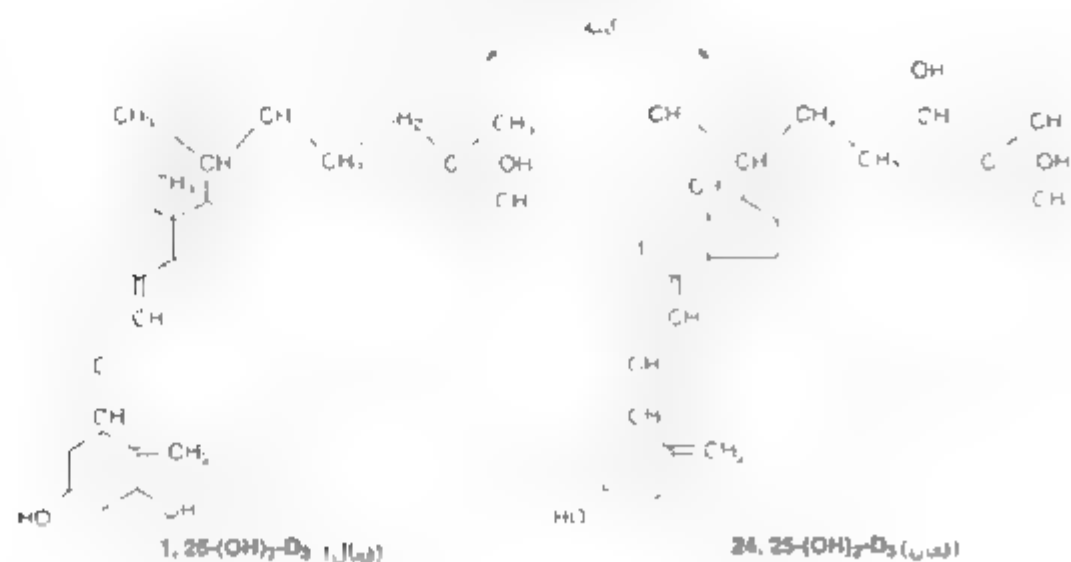
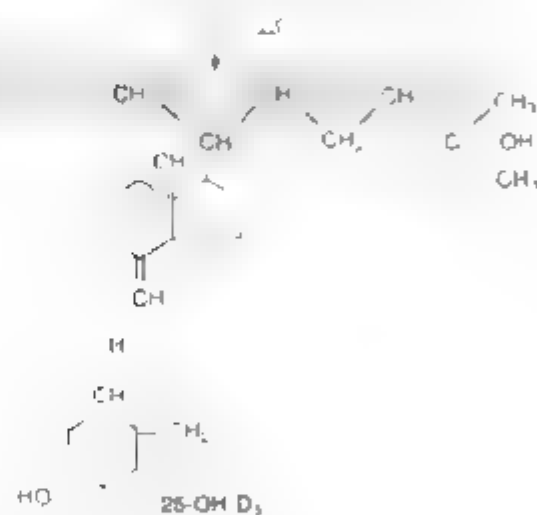
شکل فعال ویتامین D₃ تحت عنوان کلسی‌تریول که سکوستروئید^۲ نیز نامیده می‌شود، استروئیدی است که در آن یکی از حلقه‌ها باز شده است. همان‌طور که در شکل ۴۶-۲۲

1 Seminiferous tubules

2 Secosteroid



بیکنی - f - ۰۲ ساختار ۰۵۰ دی هیدروکسی -
 گلسی فرول (گلسی ترپول)، شکل دارای فعالیت بیولوژیکی
 ویتامین D



سلول‌های اپی‌تلیال روده) Ca^{2+} و فسفات از مجرای روده و در برابر یک شیب غلظتی است. لذا نقش مهمی در میسرلیزاسیون استخوان بازی می‌کند. با وجود اینکه افزایش میزان $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ می‌تواند واقعاً منجر به تحریک جذب استخوان^۱ توسط استئوکلاست‌ها شود که به شکل تعجب‌آوری گیرنده‌های هسته‌ای $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ را بیان نمی‌کنند. استئوبلاست‌ها این گیرنده‌ها را بیان می‌کنند و $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ممکن است سبب تحریک آنها در جهت ترویج یک عامل پاراکرین شود که فراخوانی و تمایز این پیش‌سازها به استئوکلاست‌های فعال را افزایش می‌دهد که خود می‌توانند جذب استخوانی را واسطه کنند. ویتامین D همچنین ممکن است مسئول اثرات انوکرین و پاراکرینی باشد که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی مهم هستند. در کلیه $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ به شکل صعبی بازجذب Ca^{2+} را از طریق افزایش تعداد پمپ‌های Ca^{2+} افزایش می‌دهد.

اتصال هورمون‌های استروئیدی، پروتئین‌های اتصال پلاسمایی

چهار پروتئین پلاسمایی اصلی به هورمون‌های استروئیدی اتصال می‌یابد. اینها شامل گلوبلین اتصال-کورتیکوستروئید، گلوبلین اتصال هورمون جنسی، پروتئین اتصال آندروژن و آلبومین می‌باشد. بیشتر (۷۵٪ تا ۸۰٪) کورتیزول موجود در گردش خون به بک ۲-گلوبلین اتصال کورتیکوستروئید^۲ (CBG) اتصال می‌یابد که ترانس کورتیزین^۳ نامیده می‌شود. حدود ۱۵٪ کورتیزول به شش‌ها و یک درصد بسیار پایینی به آلبومین متصل است. لذا وجود سکه غلظت آلبومین موجود در گردش خون تقریباً ۱۰۰۰ برابر غلظت CBG است. کورتیزول ابتدا به جایگاه‌های اتصال CBG اتصال می‌یابد. در هنگام استرس، وقتی میزان کورتیزول بالا است، ابتدا تحویر استروژن افزایش می‌یابد. در هنگام استرس، وقتی میزان کورتیزول بالا است، ابتدا جایگاه‌های اتصال به CBG شش‌گانه و سپس کورتیزون صافی به آلبومین متصل می‌شود. به طور طبیعی، تنها ۵٪ تا ۱۰٪ کورتیزول پلاسمایی آزاد (اتصال نیافته) می‌باشد. همین شکل کورتیزول آزاد است که در عرض غشاء پلاسمایی انتشار یافته و با اتصال به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوستروئیدی، یک پاسخ سلولی یکی را موجب می‌کند. حدود ۵۰٪ تا ۶۰٪ آلدوسترون موجود در گردش خون با تمایل پایین به آلبومین و ترانس کورتیزین اتصال یافته و باقی‌مانده آن آزاد می‌باشد. لذا آلدوسترون نیمه-عمر پلاسمایی کمتری (۲۰ دقیقه) نسبت به کورتیزول (۷۰ دقیقه) دارد.

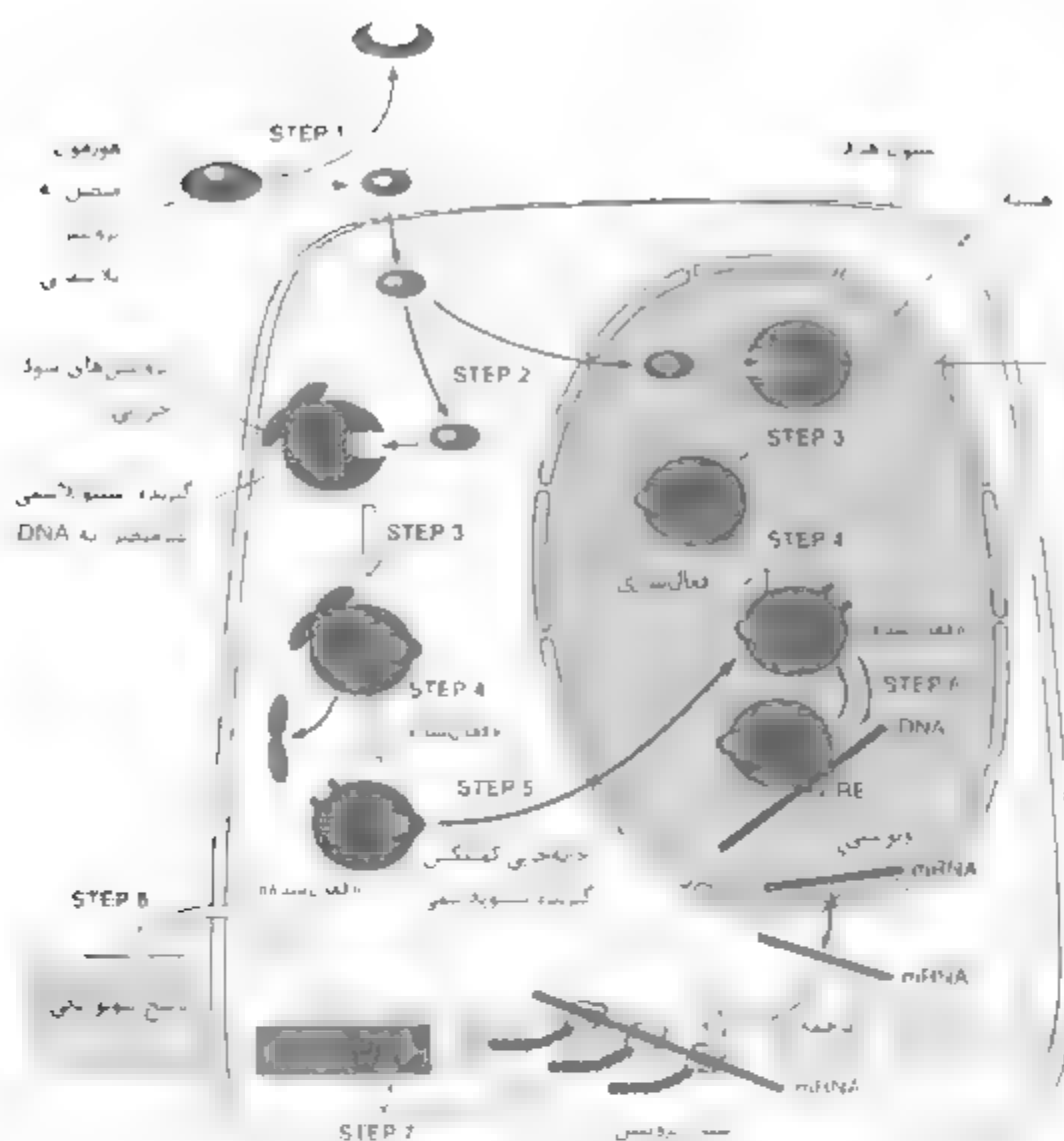
حدود ۶۵٪ تستوسترون موجود در گردش خون به گلیکوپروتئینی تحت عنوان گلوبلین اتصال هورمون جنسی^۴ (SHBG) اتصال دارد که در کبد تولید می‌شود. تنها ۱٪ تا ۲٪ تستوسترون موجود در خون آزاد بوده و بقیه آن به آلبومین و سایر پروتئین‌ها متصل است. لذا بخش متصل به SHBG به عنوان ذخیره‌ای از تستوسترون در گردش خون عمل می‌کند. حدود ۶۰٪ استروژن‌ها به شکل متصل به SHBG، ۲۰٪ متصل به آلبومین و ۲۰٪ به شکل

1 Bone resorption

2 Corticosteroid-binding α2-globulin

3 Transcortin

4 Sex hormone-binding globulin



شکل ۴۸-۲۲ مدل فعالیت هورمون استروئیدی
مرحله ۱: جدایی هورمون آزاد از پروتئین انتقالی موجود در گردش خون؛ مرحله ۲ انتشار لیگاند آزاد به داخل سیتوپلازم یا هسته؛ مرحله ۳ اتصال لیگاند به گیرنده سیتوپلاسمی یا هسته‌ای؛ مرحله ۴ فعال‌سازی کمپلکس گیرنده-هورمون سیتوپلاسمی یا هسته‌ای به شکلی برای اتصال به DNA؛ مرحله ۵ جابه‌جایی کمپلکس گیرنده-هورمون سیتوپلازمی فعال‌شده به داخل هسته؛ مرحله ۶ اتصال کمپلکس‌های گیرنده هورمون فعال‌شده به عناصر پاسخ اختصاصی در داخل DNA؛ مرحله ۷ سیر رونویسی جدیدی که منجر زن‌های پاسخ به هورمون‌گد می‌شوند؛ مرحله ۸ تغییر فیزیکی با فعالیت متابولیکی سلول هدف به وسیله پروتئین‌هایی که به طور اختصاصی ایجاد شده‌اند.

که سبب آزادسازی پروتئین‌های همراه، شامل دایمر Hsp90 شده و ریشه‌های اسید آمینه با بار مثبت موجود در دایمر اتصال به DNA را در معرض قرار می‌دهد (مرحله ۴). این کمپلکس لیگاند-گیرنده به هسته انتقال یافته (مرحله ۵)، به DNA اتصال می‌یابد (اغلب به شکل دایمر)، و جایگاه‌های اختصاصی یا تمایل بالا برای گیرنده را بر روی DNA مورد جستجو قرار می‌دهد. وقتی کمپلکس لیگاند-گیرنده به عناصر پاسخ به هورمون^۱ (HRE) اختصاصی موجود در DNA اتصال یافت (مرحله ۶)، رونویسی ژن را تنظیم نموده و اغلب منجر به افزایش رونویسی ژن می‌شود. ملکول‌های mRNA جدید به داخل سیتوپلاسم انتقال یافته و ستر پروتئین‌ها را هدایت می‌کند (مرحله ۷) که خود متابولیسم و عملکرد سلول هدف را تغییر می‌دهد (مرحله ۸) در برخی حالات، کمپلکس‌های استروئیدی-گیرنده سبب سرکوب، به جای القاء، رونویسی اختصاصی ژن می‌شوند.

گیرنده‌های اتصال یافته هورمون استروئیدی برای استرادیول، پروژسترون، آندروژن‌ها و ویتامین D₃ سکوستروئیدی (شکل ۴۸-۲۲ را ببینید) در داخل هسته قرار دارند. وقتی هورمون

^۱ hormone response elements

در داخل هسته به گیرنده اختصاصی خود اتصال یافت، سبب جدایی پروتئین‌های همراه گیرنده و تنظیم می‌شوند. اثرات 17β -استرادیول بر روی رونویسی در انسان و خوندگان توسط دو شکل α و β گیرنده استروژنی^۱ (به ترتیب، $ER\alpha$ و $ER\beta$) وساطت می‌گردد. هر دو این گیرنده‌ها تمایل مشابه بالایی برای اتصال به 17β -استرادیول و اتصال به عناصر پاسخ به هورمون موجود در داخل DNA دارند. $ER\alpha$ و $ER\beta$ شدیداً همولوگوس هستند. $ER\alpha$ دو دومین فعال‌سازی رونویسی مجزا، شامل AF-1 و AF-2 دارد. $ER\beta$ یک دومین AF-2 و یک دومین سرکوبگر دارد. $ER\beta$ مهارکننده فعالیت رونویسی $ER\alpha$ در مقادیر هورمونی زیراشباع است و حساسیت کلی سلول به 17β -استرادیول را کاهش می‌دهد. نتایج حاصل از موش‌های خانگی ناتوان‌شده نشان می‌دهد که این دو شکل ER ممکن است دو نقش بیولوژیکی متفاوت داشته باشند. وقتی $ER\alpha$ و $ER\beta$ در نوروها به‌طور همزمان بیان می‌شوند، پیم‌های داخل سلولی و پاسخ‌های متابولیکی متفاوتی را آغاز می‌کنند. احتمال دارد در هنگام نمو و در نوروهای بالغ، $ER\beta$ با تمایز سلول عصبی مرتبط بوده و $ER\alpha$ - سلول‌گیری عصبی حساس‌تر باشد. $ER\alpha$ و $ER\beta$ ممکن است نقش‌های متفاوتی را در رحم ایفاء کنند. رحم حاوی انواع مختلفی از سلول‌ها است که در پاسخ به استروژن‌ها و پروژسترون، متحمل تغییرات پیوسته همزمان در میزان ازدیاد و تمایز می‌شوند. مقدار $ER\alpha$ و $ER\beta$ در نام‌های حیوانی در سده‌های مختلف می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بین دو دره‌ها پراکنش داشته باشد. 17β -استرادیول به زن مربوط به گیرنده پروژسترون^۲ (PR) را در رحم و پستان تنظیم می‌کند. $ER\alpha$ سبب لقاء PR در استروما و سلول‌های اپی‌تلیالی عده‌ای رحم می‌شود. برعکس، $ER\beta$ سبب تنظیم-کاهش PR در اپی‌تلیوم مجرای می‌گردد. بنابراین، بین تمایزی $ER\alpha$ و $ER\beta$ در داخل انواع اختصاصی سلول‌ها مشخص می‌گردد چه نوع پاسخی توسط 17β -استرادیول ایجاد شود. توالی‌های مشترک DNA برای عناصر پاسخ به هورمون (HREs) تعیین شده است (جدول ۱۰-۲۲). گیرنده‌های مربوط به گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها، پروژسترون و آندروژن به یک HRE اتصال می‌یابند. لذا در یک سلول هدف خاص، نوع گیرنده‌ای که بیان می‌شود، حساسیت به هورمون را تعیین می‌کند. گیرنده‌های مربوط به هورمون جنسی و پروژسترون تنها در چند نوع سلول بیان می‌شوند، در حالی که گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی در انواع وسیعی از سلول‌ها وجود دارد. جایی که گیرنده‌های مربوط به آلدوسترون و کورتیزول با یکدیگر بیان می‌شوند، تنها ممکن است یک شکل گیرنده تولیدی غالب باشد. هرچند، بافت‌هایی نظیر کلیه و کولون اهدافی برای آلدوسترون هستند و مقادیر نسبتاً بالایی هر دو گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی را بیان می‌کنند. این بافت‌ها همچنین 17β -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲ (ارتباط مالینی ۵-۲۲) را بیان می‌کنند؛ این انزیم کورتیزول را که با تمایل بالا به گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی اتصال یافته است را به کورتیزول

1 Estrogen receptor

2 Progesterone receptor

جدول ۱۰-۲۲ • عناصر DNA پاسخ به گیرنده هورمون استروئیدی، جایگاه‌های پذیرنده‌ای مشترک

Element	DNA Sequence ^a
POSITIVE	
Glucocorticoid response element (GRE)	5'-GGTACA _{nnn} TGTTCT-3'
Mineralocorticoid response element (MRE)	
Progesterone response element (PRE)	
Androgen response element (ARE)	
Estrogen response element (ERE)	5'-AGGTCA _{nnn} TCACT-3'
NEGATIVE	
Glucocorticoid response element	5'-ATYACN _{nnn} TGATCW-3'

تبدیل می‌کنند که اتصال ضعیفی به این گیرنده دارد. این غیرفعال‌سازی کورتیزول سبب تسهیل در اتصال آلدوسترون به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی در این بافت‌ها می‌شود. در برخی بافت‌ها، گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی ممکن است اثرات مقادیر پایین کورتیزول موحود در گردش خون را که تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از مقادیر خونی آلدوسترون است را وساطت کنند. لذا گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی ممکن است بیان شبکه همپوشانی از ژن‌ها را در بافت‌های مختلف تنظیم کنند. توجه داشته باشید که کمپلکس استروژن گیرنده یک عنصر پاسخ بی‌همتا را شناسایی می‌کند (جدول ۱۰-۲۲). گلوکوکورتیکوئیدها مانند هورمون‌های پروایپوملاوکورتیکس (POMC) سده ۱۰۰-۱۰۱-۱۰۲-۱۰۳-۱۰۴-۱۰۵-۱۰۶-۱۰۷-۱۰۸-۱۰۹-۱۱۰-۱۱۱-۱۱۲-۱۱۳-۱۱۴-۱۱۵-۱۱۶-۱۱۷-۱۱۸-۱۱۹-۱۲۰-۱۲۱-۱۲۲-۱۲۳-۱۲۴-۱۲۵-۱۲۶-۱۲۷-۱۲۸-۱۲۹-۱۳۰-۱۳۱-۱۳۲-۱۳۳-۱۳۴-۱۳۵-۱۳۶-۱۳۷-۱۳۸-۱۳۹-۱۴۰-۱۴۱-۱۴۲-۱۴۳-۱۴۴-۱۴۵-۱۴۶-۱۴۷-۱۴۸-۱۴۹-۱۵۰-۱۵۱-۱۵۲-۱۵۳-۱۵۴-۱۵۵-۱۵۶-۱۵۷-۱۵۸-۱۵۹-۱۶۰-۱۶۱-۱۶۲-۱۶۳-۱۶۴-۱۶۵-۱۶۶-۱۶۷-۱۶۸-۱۶۹-۱۷۰-۱۷۱-۱۷۲-۱۷۳-۱۷۴-۱۷۵-۱۷۶-۱۷۷-۱۷۸-۱۷۹-۱۸۰-۱۸۱-۱۸۲-۱۸۳-۱۸۴-۱۸۵-۱۸۶-۱۸۷-۱۸۸-۱۸۹-۱۹۰-۱۹۱-۱۹۲-۱۹۳-۱۹۴-۱۹۵-۱۹۶-۱۹۷-۱۹۸-۱۹۹-۲۰۰-۲۰۱-۲۰۲-۲۰۳-۲۰۴-۲۰۵-۲۰۶-۲۰۷-۲۰۸-۲۰۹-۲۱۰-۲۱۱-۲۱۲-۲۱۳-۲۱۴-۲۱۵-۲۱۶-۲۱۷-۲۱۸-۲۱۹-۲۲۰-۲۲۱-۲۲۲-۲۲۳-۲۲۴-۲۲۵-۲۲۶-۲۲۷-۲۲۸-۲۲۹-۲۳۰-۲۳۱-۲۳۲-۲۳۳-۲۳۴-۲۳۵-۲۳۶-۲۳۷-۲۳۸-۲۳۹-۲۴۰-۲۴۱-۲۴۲-۲۴۳-۲۴۴-۲۴۵-۲۴۶-۲۴۷-۲۴۸-۲۴۹-۲۵۰-۲۵۱-۲۵۲-۲۵۳-۲۵۴-۲۵۵-۲۵۶-۲۵۷-۲۵۸-۲۵۹-۲۶۰-۲۶۱-۲۶۲-۲۶۳-۲۶۴-۲۶۵-۲۶۶-۲۶۷-۲۶۸-۲۶۹-۲۷۰-۲۷۱-۲۷۲-۲۷۳-۲۷۴-۲۷۵-۲۷۶-۲۷۷-۲۷۸-۲۷۹-۲۸۰-۲۸۱-۲۸۲-۲۸۳-۲۸۴-۲۸۵-۲۸۶-۲۸۷-۲۸۸-۲۸۹-۲۹۰-۲۹۱-۲۹۲-۲۹۳-۲۹۴-۲۹۵-۲۹۶-۲۹۷-۲۹۸-۲۹۹-۳۰۰-۳۰۱-۳۰۲-۳۰۳-۳۰۴-۳۰۵-۳۰۶-۳۰۷-۳۰۸-۳۰۹-۳۱۰-۳۱۱-۳۱۲-۳۱۳-۳۱۴-۳۱۵-۳۱۶-۳۱۷-۳۱۸-۳۱۹-۳۲۰-۳۲۱-۳۲۲-۳۲۳-۳۲۴-۳۲۵-۳۲۶-۳۲۷-۳۲۸-۳۲۹-۳۳۰-۳۳۱-۳۳۲-۳۳۳-۳۳۴-۳۳۵-۳۳۶-۳۳۷-۳۳۸-۳۳۹-۳۴۰-۳۴۱-۳۴۲-۳۴۳-۳۴۴-۳۴۵-۳۴۶-۳۴۷-۳۴۸-۳۴۹-۳۵۰-۳۵۱-۳۵۲-۳۵۳-۳۵۴-۳۵۵-۳۵۶-۳۵۷-۳۵۸-۳۵۹-۳۶۰-۳۶۱-۳۶۲-۳۶۳-۳۶۴-۳۶۵-۳۶۶-۳۶۷-۳۶۸-۳۶۹-۳۷۰-۳۷۱-۳۷۲-۳۷۳-۳۷۴-۳۷۵-۳۷۶-۳۷۷-۳۷۸-۳۷۹-۳۸۰-۳۸۱-۳۸۲-۳۸۳-۳۸۴-۳۸۵-۳۸۶-۳۸۷-۳۸۸-۳۸۹-۳۹۰-۳۹۱-۳۹۲-۳۹۳-۳۹۴-۳۹۵-۳۹۶-۳۹۷-۳۹۸-۳۹۹-۴۰۰-۴۰۱-۴۰۲-۴۰۳-۴۰۴-۴۰۵-۴۰۶-۴۰۷-۴۰۸-۴۰۹-۴۱۰-۴۱۱-۴۱۲-۴۱۳-۴۱۴-۴۱۵-۴۱۶-۴۱۷-۴۱۸-۴۱۹-۴۲۰-۴۲۱-۴۲۲-۴۲۳-۴۲۴-۴۲۵-۴۲۶-۴۲۷-۴۲۸-۴۲۹-۴۳۰-۴۳۱-۴۳۲-۴۳۳-۴۳۴-۴۳۵-۴۳۶-۴۳۷-۴۳۸-۴۳۹-۴۴۰-۴۴۱-۴۴۲-۴۴۳-۴۴۴-۴۴۵-۴۴۶-۴۴۷-۴۴۸-۴۴۹-۴۵۰-۴۵۱-۴۵۲-۴۵۳-۴۵۴-۴۵۵-۴۵۶-۴۵۷-۴۵۸-۴۵۹-۴۶۰-۴۶۱-۴۶۲-۴۶۳-۴۶۴-۴۶۵-۴۶۶-۴۶۷-۴۶۸-۴۶۹-۴۷۰-۴۷۱-۴۷۲-۴۷۳-۴۷۴-۴۷۵-۴۷۶-۴۷۷-۴۷۸-۴۷۹-۴۸۰-۴۸۱-۴۸۲-۴۸۳-۴۸۴-۴۸۵-۴۸۶-۴۸۷-۴۸۸-۴۸۹-۴۹۰-۴۹۱-۴۹۲-۴۹۳-۴۹۴-۴۹۵-۴۹۶-۴۹۷-۴۹۸-۴۹۹-۵۰۰-۵۰۱-۵۰۲-۵۰۳-۵۰۴-۵۰۵-۵۰۶-۵۰۷-۵۰۸-۵۰۹-۵۱۰-۵۱۱-۵۱۲-۵۱۳-۵۱۴-۵۱۵-۵۱۶-۵۱۷-۵۱۸-۵۱۹-۵۲۰-۵۲۱-۵۲۲-۵۲۳-۵۲۴-۵۲۵-۵۲۶-۵۲۷-۵۲۸-۵۲۹-۵۳۰-۵۳۱-۵۳۲-۵۳۳-۵۳۴-۵۳۵-۵۳۶-۵۳۷-۵۳۸-۵۳۹-۵۴۰-۵۴۱-۵۴۲-۵۴۳-۵۴۴-۵۴۵-۵۴۶-۵۴۷-۵۴۸-۵۴۹-۵۵۰-۵۵۱-۵۵۲-۵۵۳-۵۵۴-۵۵۵-۵۵۶-۵۵۷-۵۵۸-۵۵۹-۵۶۰-۵۶۱-۵۶۲-۵۶۳-۵۶۴-۵۶۵-۵۶۶-۵۶۷-۵۶۸-۵۶۹-۵۷۰-۵۷۱-۵۷۲-۵۷۳-۵۷۴-۵۷۵-۵۷۶-۵۷۷-۵۷۸-۵۷۹-۵۸۰-۵۸۱-۵۸۲-۵۸۳-۵۸۴-۵۸۵-۵۸۶-۵۸۷-۵۸۸-۵۸۹-۵۹۰-۵۹۱-۵۹۲-۵۹۳-۵۹۴-۵۹۵-۵۹۶-۵۹۷-۵۹۸-۵۹۹-۶۰۰-۶۰۱-۶۰۲-۶۰۳-۶۰۴-۶۰۵-۶۰۶-۶۰۷-۶۰۸-۶۰۹-۶۱۰-۶۱۱-۶۱۲-۶۱۳-۶۱۴-۶۱۵-۶۱۶-۶۱۷-۶۱۸-۶۱۹-۶۲۰-۶۲۱-۶۲۲-۶۲۳-۶۲۴-۶۲۵-۶۲۶-۶۲۷-۶۲۸-۶۲۹-۶۳۰-۶۳۱-۶۳۲-۶۳۳-۶۳۴-۶۳۵-۶۳۶-۶۳۷-۶۳۸-۶۳۹-۶۴۰-۶۴۱-۶۴۲-۶۴۳-۶۴۴-۶۴۵-۶۴۶-۶۴۷-۶۴۸-۶۴۹-۶۵۰-۶۵۱-۶۵۲-۶۵۳-۶۵۴-۶۵۵-۶۵۶-۶۵۷-۶۵۸-۶۵۹-۶۶۰-۶۶۱-۶۶۲-۶۶۳-۶۶۴-۶۶۵-۶۶۶-۶۶۷-۶۶۸-۶۶۹-۶۷۰-۶۷۱-۶۷۲-۶۷۳-۶۷۴-۶۷۵-۶۷۶-۶۷۷-۶۷۸-۶۷۹-۶۸۰-۶۸۱-۶۸۲-۶۸۳-۶۸۴-۶۸۵-۶۸۶-۶۸۷-۶۸۸-۶۸۹-۶۹۰-۶۹۱-۶۹۲-۶۹۳-۶۹۴-۶۹۵-۶۹۶-۶۹۷-۶۹۸-۶۹۹-۷۰۰-۷۰۱-۷۰۲-۷۰۳-۷۰۴-۷۰۵-۷۰۶-۷۰۷-۷۰۸-۷۰۹-۷۱۰-۷۱۱-۷۱۲-۷۱۳-۷۱۴-۷۱۵-۷۱۶-۷۱۷-۷۱۸-۷۱۹-۷۲۰-۷۲۱-۷۲۲-۷۲۳-۷۲۴-۷۲۵-۷۲۶-۷۲۷-۷۲۸-۷۲۹-۷۳۰-۷۳۱-۷۳۲-۷۳۳-۷۳۴-۷۳۵-۷۳۶-۷۳۷-۷۳۸-۷۳۹-۷۴۰-۷۴۱-۷۴۲-۷۴۳-۷۴۴-۷۴۵-۷۴۶-۷۴۷-۷۴۸-۷۴۹-۷۵۰-۷۵۱-۷۵۲-۷۵۳-۷۵۴-۷۵۵-۷۵۶-۷۵۷-۷۵۸-۷۵۹-۷۶۰-۷۶۱-۷۶۲-۷۶۳-۷۶۴-۷۶۵-۷۶۶-۷۶۷-۷۶۸-۷۶۹-۷۷۰-۷۷۱-۷۷۲-۷۷۳-۷۷۴-۷۷۵-۷۷۶-۷۷۷-۷۷۸-۷۷۹-۷۸۰-۷۸۱-۷۸۲-۷۸۳-۷۸۴-۷۸۵-۷۸۶-۷۸۷-۷۸۸-۷۸۹-۷۹۰-۷۹۱-۷۹۲-۷۹۳-۷۹۴-۷۹۵-۷۹۶-۷۹۷-۷۹۸-۷۹۹-۸۰۰-۸۰۱-۸۰۲-۸۰۳-۸۰۴-۸۰۵-۸۰۶-۸۰۷-۸۰۸-۸۰۹-۸۱۰-۸۱۱-۸۱۲-۸۱۳-۸۱۴-۸۱۵-۸۱۶-۸۱۷-۸۱۸-۸۱۹-۸۲۰-۸۲۱-۸۲۲-۸۲۳-۸۲۴-۸۲۵-۸۲۶-۸۲۷-۸۲۸-۸۲۹-۸۳۰-۸۳۱-۸۳۲-۸۳۳-۸۳۴-۸۳۵-۸۳۶-۸۳۷-۸۳۸-۸۳۹-۸۴۰-۸۴۱-۸۴۲-۸۴۳-۸۴۴-۸۴۵-۸۴۶-۸۴۷-۸۴۸-۸۴۹-۸۵۰-۸۵۱-۸۵۲-۸۵۳-۸۵۴-۸۵۵-۸۵۶-۸۵۷-۸۵۸-۸۵۹-۸۶۰-۸۶۱-۸۶۲-۸۶۳-۸۶۴-۸۶۵-۸۶۶-۸۶۷-۸۶۸-۸۶۹-۸۷۰-۸۷۱-۸۷۲-۸۷۳-۸۷۴-۸۷۵-۸۷۶-۸۷۷-۸۷۸-۸۷۹-۸۸۰-۸۸۱-۸۸۲-۸۸۳-۸۸۴-۸۸۵-۸۸۶-۸۸۷-۸۸۸-۸۸۹-۸۹۰-۸۹۱-۸۹۲-۸۹۳-۸۹۴-۸۹۵-۸۹۶-۸۹۷-۸۹۸-۸۹۹-۹۰۰-۹۰۱-۹۰۲-۹۰۳-۹۰۴-۹۰۵-۹۰۶-۹۰۷-۹۰۸-۹۰۹-۹۱۰-۹۱۱-۹۱۲-۹۱۳-۹۱۴-۹۱۵-۹۱۶-۹۱۷-۹۱۸-۹۱۹-۹۲۰-۹۲۱-۹۲۲-۹۲۳-۹۲۴-۹۲۵-۹۲۶-۹۲۷-۹۲۸-۹۲۹-۹۳۰-۹۳۱-۹۳۲-۹۳۳-۹۳۴-۹۳۵-۹۳۶-۹۳۷-۹۳۸-۹۳۹-۹۴۰-۹۴۱-۹۴۲-۹۴۳-۹۴۴-۹۴۵-۹۴۶-۹۴۷-۹۴۸-۹۴۹-۹۵۰-۹۵۱-۹۵۲-۹۵۳-۹۵۴-۹۵۵-۹۵۶-۹۵۷-۹۵۸-۹۵۹-۹۶۰-۹۶۱-۹۶۲-۹۶۳-۹۶۴-۹۶۵-۹۶۶-۹۶۷-۹۶۸-۹۶۹-۹۷۰-۹۷۱-۹۷۲-۹۷۳-۹۷۴-۹۷۵-۹۷۶-۹۷۷-۹۷۸-۹۷۹-۹۸۰-۹۸۱-۹۸۲-۹۸۳-۹۸۴-۹۸۵-۹۸۶-۹۸۷-۹۸۸-۹۸۹-۹۹۰-۹۹۱-۹۹۲-۹۹۳-۹۹۴-۹۹۵-۹۹۶-۹۹۷-۹۹۸-۹۹۹-۱۰۰۰-۱۰۰۱-۱۰۰۲-۱۰۰۳-۱۰۰۴-۱۰۰۵-۱۰۰۶-۱۰۰۷-۱۰۰۸-۱۰۰۹-۱۰۱۰-۱۰۱۱-۱۰۱۲-۱۰۱۳-۱۰۱۴-۱۰۱۵-۱۰۱۶-۱۰۱۷-۱۰۱۸-۱۰۱۹-۱۰۲۰-۱۰۲۱-۱۰۲۲-۱۰۲۳-۱۰۲۴-۱۰۲۵-۱۰۲۶-۱۰۲۷-۱۰۲۸-۱۰۲۹-۱۰۳۰-۱۰۳۱-۱۰۳۲-۱۰۳۳-۱۰۳۴-۱۰۳۵-۱۰۳۶-۱۰۳۷-۱۰۳۸-۱۰۳۹-۱۰۴۰-۱۰۴۱-۱۰۴۲-۱۰۴۳-۱۰۴۴-۱۰۴۵-۱۰۴۶-۱۰۴۷-۱۰۴۸-۱۰۴۹-۱۰۵۰-۱۰۵۱-۱۰۵۲-۱۰۵۳-۱۰۵۴-۱۰۵۵-۱۰۵۶-۱۰۵۷-۱۰۵۸-۱۰۵۹-۱۰۶۰-۱۰۶۱-۱۰۶۲-۱۰۶۳-۱۰۶۴-۱۰۶۵-۱۰۶۶-۱۰۶۷-۱۰۶۸-۱۰۶۹-۱۰۷۰-۱۰۷۱-۱۰۷۲-۱۰۷۳-۱۰۷۴-۱۰۷۵-۱۰۷۶-۱۰۷۷-۱۰۷۸-۱۰۷۹-۱۰۸۰-۱۰۸۱-۱۰۸۲-۱۰۸۳-۱۰۸۴-۱۰۸۵-۱۰۸۶-۱۰۸۷-۱۰۸۸-۱۰۸۹-۱۰۹۰-۱۰۹۱-۱۰۹۲-۱۰۹۳-۱۰۹۴-۱۰۹۵-۱۰۹۶-۱۰۹۷-۱۰۹۸-۱۰۹۹-۱۱۰۰-۱۱۰۱-۱۱۰۲-۱۱۰۳-۱۱۰۴-۱۱۰۵-۱۱۰۶-۱۱۰۷-۱۱۰۸-۱۱۰۹-۱۱۱۰-۱۱۱۱-۱۱۱۲-۱۱۱۳-۱۱۱۴-۱۱۱۵-۱۱۱۶-۱۱۱۷-۱۱۱۸-۱۱۱۹-۱۱۲۰-۱۱۲۱-۱۱۲۲-۱۱۲۳-۱۱۲۴-۱۱۲۵-۱۱۲۶-۱۱۲۷-۱۱۲۸-۱۱۲۹-۱۱۳۰-۱۱۳۱-۱۱۳۲-۱۱۳۳-۱۱۳۴-۱۱۳۵-۱۱۳۶-۱۱۳۷-۱۱۳۸-۱۱۳۹-۱۱۴۰-۱۱۴۱-۱۱۴۲-۱۱۴۳-۱۱۴۴-۱۱۴۵-۱۱۴۶-۱۱۴۷-۱۱۴۸-۱۱۴۹-۱۱۵۰-۱۱۵۱-۱۱۵۲-۱۱۵۳-۱۱۵۴-۱۱۵۵-۱۱۵۶-۱۱۵۷-۱۱۵۸-۱۱۵۹-۱۱۶۰-۱۱۶۱-۱۱۶۲-۱۱۶۳-۱۱۶۴-۱۱۶۵-۱۱۶۶-۱۱۶۷-۱۱۶۸-۱۱۶۹-۱۱۷۰-۱۱۷۱-۱۱۷۲-۱۱۷۳-۱۱۷۴-۱۱۷۵-۱۱۷۶-۱۱۷۷-۱۱۷۸-۱۱۷۹-۱۱۸۰-۱۱۸۱-۱۱۸۲-۱۱۸۳-۱۱۸۴-۱۱۸۵-۱۱۸۶-۱۱۸۷-۱۱۸۸-۱۱۸۹-۱۱۹۰-۱۱۹۱-۱۱۹۲-۱۱۹۳-۱۱۹۴-۱۱۹۵-۱۱۹۶-۱۱۹۷-۱۱۹۸-۱۱۹۹-۱۲۰۰-۱۲۰۱-۱۲۰۲-۱۲۰۳-۱۲۰۴-۱۲۰۵-۱۲۰۶-۱۲۰۷-۱۲۰۸-۱۲۰۹-۱۲۱۰-۱۲۱۱-۱۲۱۲-۱۲۱۳-۱۲۱۴-۱۲۱۵-۱۲۱۶-۱۲۱۷-۱۲۱۸-۱۲۱۹-۱۲۲۰-۱۲۲۱-۱۲۲۲-۱۲۲۳-۱۲۲۴-۱۲۲۵-۱۲۲۶-۱۲۲۷-۱۲۲۸-۱۲۲۹-۱۲۳۰-۱۲۳۱-۱۲۳۲-۱۲۳۳-۱۲۳۴-۱۲۳۵-۱۲۳۶-۱۲۳۷-۱۲۳۸-۱۲۳۹-۱۲۴۰-۱۲۴۱-۱۲۴۲-۱۲۴۳-۱۲۴۴-۱۲۴۵-۱۲۴۶-۱۲۴۷-۱۲۴۸-۱۲۴۹-۱۲۵۰-۱۲۵۱-۱۲۵۲-۱۲۵۳-۱۲۵۴-۱۲۵۵-۱۲۵۶-۱۲۵۷-۱۲۵۸-۱۲۵۹-۱۲۶۰-۱۲۶۱-۱۲۶۲-۱۲۶۳-۱۲۶۴-۱۲۶۵-۱۲۶۶-۱۲۶۷-۱۲۶۸-۱۲۶۹-۱۲۷۰-۱۲۷۱-۱۲۷۲-۱۲۷۳-۱۲۷۴-۱۲۷۵-۱۲۷۶-۱۲۷۷-۱۲۷۸-۱۲۷۹-۱۲۸۰-۱۲۸۱-۱۲۸۲-۱۲۸۳-۱۲۸۴-۱۲۸۵-۱۲۸۶-۱۲۸۷-۱۲۸۸-۱۲۸۹-۱۲۹۰-۱۲۹۱-۱۲۹۲-۱۲۹۳-۱۲۹۴-۱۲۹۵-۱۲۹۶-۱۲۹۷-۱۲۹۸-۱۲۹۹-۱۳۰۰-۱۳۰۱-۱۳۰۲-۱۳۰۳-۱۳۰۴-۱۳۰۵-۱۳۰۶-۱۳۰۷-۱۳۰۸-۱۳۰۹-۱۳۱۰-۱۳۱۱-۱۳۱۲-۱۳۱۳-۱۳۱۴-۱۳۱۵-۱۳۱۶-۱۳۱۷-۱۳۱۸-۱۳۱۹-۱۳۲۰-۱۳۲۱-۱۳۲۲-۱۳۲۳-۱۳۲۴-۱۳۲۵-۱۳۲۶-۱۳۲۷-۱۳۲۸-۱۳۲۹-۱۳۳۰-۱۳۳۱-۱۳۳۲-۱۳۳۳-۱۳۳۴-۱۳۳۵-۱۳۳۶-۱۳۳۷-۱۳۳۸-۱۳۳۹-۱۳۴۰-۱۳۴۱-۱۳۴۲-۱۳۴۳-۱۳۴۴-۱۳۴۵-۱۳۴۶-۱۳۴۷-۱۳۴۸-۱۳۴۹-۱۳۵۰-۱۳۵۱-۱۳۵۲-۱۳۵۳-۱۳۵۴-۱۳۵۵-۱۳۵۶-۱۳۵۷-۱۳۵۸-۱۳۵۹-۱۳۶۰-۱۳۶۱-۱۳۶۲-۱۳۶۳-۱۳۶۴-۱۳۶۵-۱۳۶۶-۱۳۶۷-۱۳۶۸-۱۳۶۹-۱۳۷۰-۱۳۷۱-۱۳۷۲-۱۳۷۳-۱۳۷۴-۱۳۷۵-۱۳۷۶-۱۳۷۷-۱۳۷۸-۱۳۷۹-۱۳۸۰-۱۳۸۱-۱۳۸۲-۱۳۸۳-۱۳۸۴-۱۳۸۵-۱۳۸۶-۱۳۸۷-۱۳۸۸-۱۳۸۹-۱۳۹۰-۱۳۹۱-۱۳۹۲-۱۳۹۳-۱۳۹۴-۱۳۹۵-۱۳۹۶-۱۳۹۷-۱۳۹۸-۱۳۹۹-۱۴۰۰-۱۴۰۱-۱۴۰۲-۱۴۰۳-۱۴۰۴-۱۴۰۵-۱۴۰۶-۱۴۰۷-۱۴۰۸-۱۴۰۹-۱۴۱۰-۱۴۱۱-۱۴۱۲-۱۴۱۳-۱۴۱۴-۱۴۱۵-۱۴۱۶-۱۴۱۷-۱۴۱۸-۱۴۱۹-۱۴۲۰-۱۴۲۱-۱۴۲۲-۱۴۲۳-۱۴۲۴-۱۴۲۵-۱۴۲۶-۱۴۲۷-۱۴۲۸-۱۴۲۹-۱۴۳۰-۱۴۳۱-۱۴۳۲-۱۴۳۳-۱۴۳۴-۱۴۳۵-۱۴۳۶-۱۴۳۷-۱۴۳۸-۱۴۳۹-۱۴۴۰-۱۴۴۱-۱۴۴۲-۱۴۴۳-۱۴۴۴-۱۴۴۵-۱۴۴۶-۱۴۴۷-۱۴۴۸-۱۴۴۹-۱۴۵۰-۱۴۵۱-۱۴۵۲-۱۴۵۳-۱۴۵۴-۱۴۵۵-۱۴۵۶-۱۴۵۷-۱۴۵۸-۱۴۵۹-۱۴۶۰-۱۴۶۱-۱۴۶۲-۱۴۶۳-۱۴۶۴-۱۴۶۵-۱۴۶۶-۱۴۶۷-۱۴۶۸-۱۴۶۹-۱۴۷۰-۱۴۷۱-۱۴۷۲-۱۴۷۳-۱۴۷۴-۱۴۷۵-۱۴۷۶-۱۴۷۷-۱۴۷۸-۱۴۷۹-۱۴۸۰-۱۴۸۱-۱۴۸۲-۱۴۸۳-۱۴۸۴-۱۴۸۵-۱۴۸۶-۱۴۸۷-۱۴۸۸-۱۴۸۹-۱۴۹۰-۱۴۹۱-۱۴۹۲-۱۴۹۳-۱۴۹۴-۱۴۹۵-۱۴۹۶-۱۴۹۷-۱۴۹۸-۱۴۹۹-۱۵۰۰-۱۵۰۱-۱۵۰۲-۱۵۰۳-۱۵۰۴-۱۵۰۵-۱۵۰۶-۱۵۰۷-۱۵۰۸-۱۵۰۹-۱۵۱۰-۱۵۱۱-۱۵۱۲-۱۵۱۳-۱۵۱۴-۱۵۱۵-۱۵۱۶-۱۵۱۷-۱۵۱۸-۱۵۱۹-۱۵۲۰-۱۵۲۱-۱۵۲۲-۱۵۲۳-۱۵۲۴-۱۵۲۵-۱۵۲۶-۱۵۲۷-۱۵۲۸-۱۵۲۹-۱۵۳۰-۱۵۳۱-۱۵۳۲-۱۵۳۳-۱۵۳۴-۱۵۳۵-۱۵۳۶-۱۵۳۷-۱۵۳۸-۱۵۳۹-۱۵۴۰-۱۵۴۱-۱۵۴۲-۱۵۴۳-۱۵۴۴-۱۵۴۵-۱۵۴۶-۱۵۴۷-۱۵۴۸-۱۵۴۹-۱۵۵۰-۱۵۵۱-۱۵۵۲-۱۵۵۳-۱۵۵۴-۱۵۵۵-۱۵۵۶-۱۵۵۷-۱۵۵۸-۱۵۵۹-۱۵۶۰-۱۵۶۱-۱۵۶۲-۱۵۶۳-۱۵۶۴-۱۵۶۵-۱۵۶۶-۱۵۶۷-۱۵۶۸-۱۵۶۹-۱۵۷۰-۱۵۷۱-۱۵۷۲-۱۵۷۳-۱۵۷۴-۱۵۷۵-۱۵۷۶-۱۵۷۷-۱۵۷۸-۱۵۷۹-۱۵۸۰-۱۵۸۱-۱۵۸۲-۱۵۸۳-۱۵۸۴-۱۵۸۵-۱۵۸۶-۱۵۸۷-۱۵۸۸-۱۵۸۹-۱۵۹۰-۱۵۹۱-۱۵۹۲-۱۵۹۳-۱۵۹۴-۱۵

پروتئین ۴۰ kDa به نام آنکسین^۱ (یا لیوکورتین^۲) می‌شوند که فسفولیپاز A_۲ غشایی را مهار نموده و در نتیجه مانع آزادسازی اسید آراشیدونیک برای ستر پروستاگلاندین می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها همچنین بیان سیکلواکسیژناز (COX) (ص ۹۹۷) را مهار می‌کنند که تولیدکننده پروستاگلاندین‌ها و ترکیبات وابسته است. COX1 بیان دائمی دارد و پروستاگلاندین‌ها را در شرایط غیرالتهابی تولید می‌کند. COX2 در سلول‌های التهابی القاء شده و سرکوب مستز آن توسط گلوکوکورتیکوئیدها مسئول قسمت اصلی اثرات ضدالتهابی آنها می‌باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها همچنین با فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای کاپا B^۳ (NK-KB) تداخل می‌کنند که در سلول‌های ایمنی تحریک‌شده در داخل سیتوپلاسم به شکل کمپلکس با IκBα یا ترکیب با ساختمان مرتبط IκBα^۴ (برای «مهار») نگه داشته می‌شود. تحریک سلول‌های ایمنی به واسطه یکی از چند پیام ایمنی، برای مثال فاکتور نکروز تومور، منجر به فسفریلاسیون IκBα بر روی ریشه‌های سرین ۳۲ و ۳۶ می‌شود که نتیجه آن اوی کورتیناسیون و تخریب بعدی از طریق پروتئازوم می‌باشد. با این تحریک، NF-κB از کمپلکسی که به شکل غیرفعال در داخل سیتوپلاسم به دام افتاده بود، آزاد شده و به داخل هسته می‌رود. در داخل هسته، این فاکتور رونویسی ژن‌های مربوط به سینوکین‌هایی بطور ایتروفریون‌ها و اینترلوکین‌ها که سلول‌های ایمنی را فعال می‌سازد و همچنین هندکول‌های چسبندگی که سلول‌های ایمنی را به محل‌های التهابی می‌کشند، را فعال می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها از طریق القاء رونویسی ژن IκBα و تعیین باقیماندن NF-κB در داخل سیتوپلاسم به شکل غیرفعال در شرایطی که می‌بایست به داخل هسته انتقال یافته و رونویسی را القاء کند، سبب سرکوب این فعال‌سازی سلول‌های ایمنی می‌شوند (شکل ۵۰-۲۲).

برخی اعضاء فوق خانواده گیرنده استروئیدی، خاموش‌سازی^۵ ژن را واسطه می‌کنند. عناصر خاموش‌ساز^۶ موجود در DNA، همانند عناصر فراینده^۷، مستقل از موقعیت و جهت خود عمل می‌کنند. خاموش‌ساز یک ژن شامل قطعاتی است که به طور مستقل فعالیت ندارند. سرکوب می‌کند گیرنده‌های هورمون تیروئید^۸ (T_۳R) و گیرنده‌های اسید رتینونیک^۹ (RAR) فاقد لیگاند، به عناصر خاموش‌ساز اختصاصی اتصال یافته و رونویسی ژن را سرکوب می‌کنند. بعد از اتصال لیگاند، این گیرنده‌ها فعالیت خاموش‌سازی خود را از دست داده و به صورت «نس اکتیواتور عمل می‌کند».

دیمریزاسیون مقدمه اتصال مؤثر به DNA و فعال‌سازی رونویسی توسط اکثر گیرنده‌های استروئیدی است که به واسطه دومن‌های اتصال به لیگاند آنها صورت می‌پذیرد. ناحیه دیمریزاسیون این دومن ممکن است یک ساختمان زیپ لوسینی-مانند یا یک مونئف مارپیچ-پیچ مارپیچ به وجود آورد (ص ۴۴۱) که برای دیمریزاسیون در فاکتورهای رونویسی

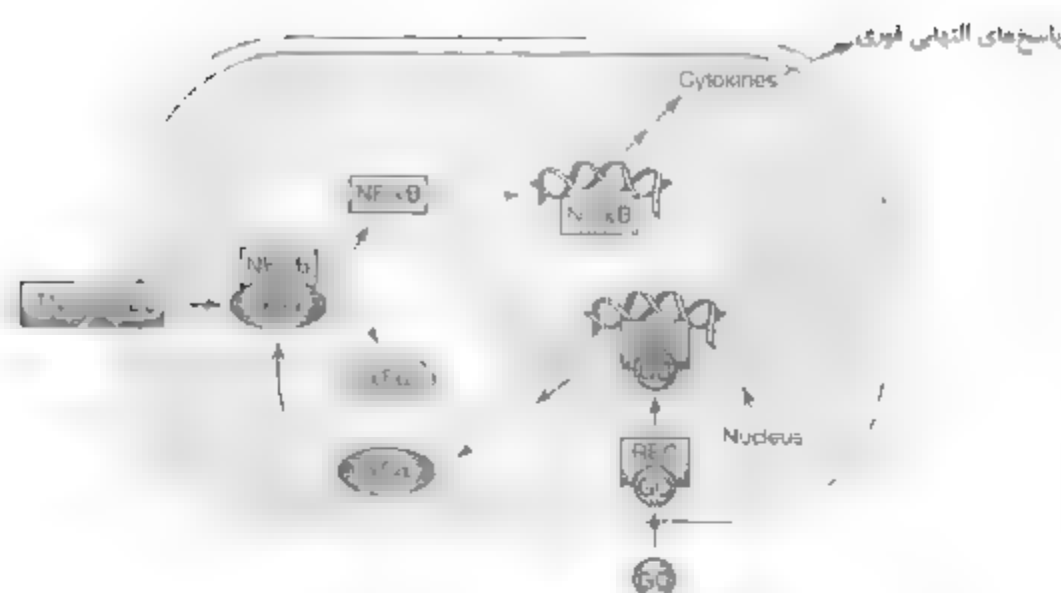
1 Annexin I
6 Enhancer

2 Lipocortin
7 Thyroid hormone receptor

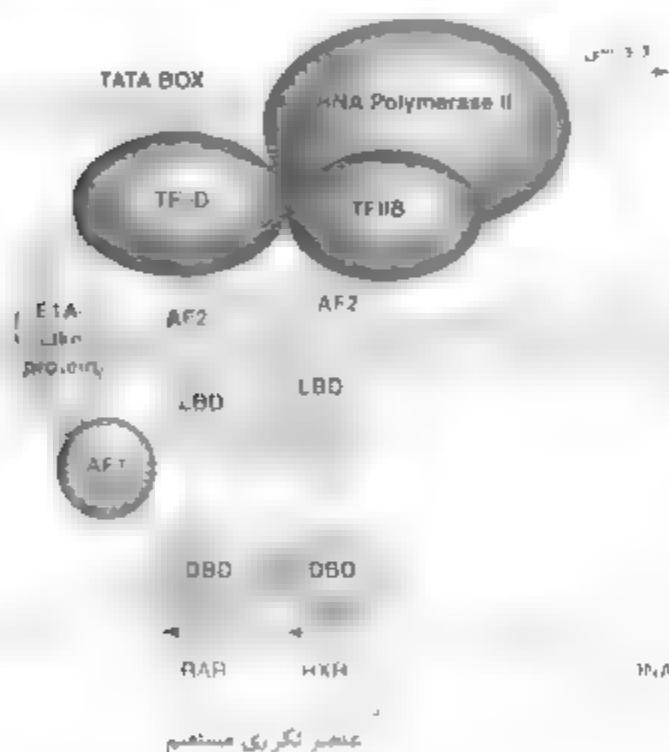
3 Nuclear factor kappa B
8 Retinoic acid receptor

4 Silencing

5 Silencer



شکل ۵۰-۲۲ فعالیت گلوکوکورتیکوئیدها در جهت سرکوب پاسخ‌های ایمنی و التهابی حاصل از سیتوکین‌ها. مخفف‌ها: REC: گیرنده گلوکوکورتیکوئید، C: هورمون گلوکوکورتیکوئید، TNF: فاکتور نکروز تومور، و NF-κB: فاکتور هسته‌ای کاپا B.



شکل ۵۱-۲۲ مدلی برای تثبیت کمپلکس قبل شروع توسط یک همودایمر RXR/RAR. مخفف‌ها: TF: فاکتور رونویسی، LBD: دومین اتصال به لیگاند، DBD: دومین اتصال به DNA، AF1: فعالیت فعال‌سازی موجود در ناحیه انتهای آمینوی گیرنده که ممکن است سبب برقراری تماس با پروتئین‌های اختصاصی سلول شود، AF2: فعالیت فعال‌سازی موجود در داخل دومین اتصال لیگاند که ممکن است مستقیماً با ماشین رونویسی تعامل کند، و E1A: ویکوپیروئیس آدنوویروس که به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

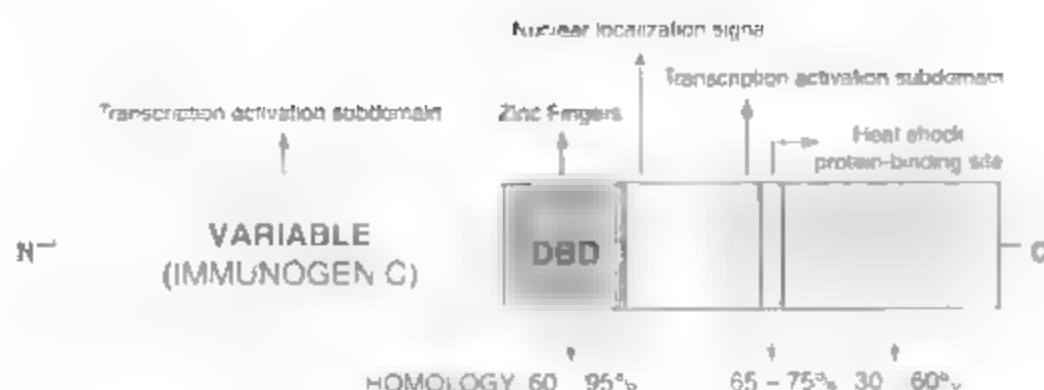
دیگر لازم است. اکثر گیرنده‌های استروئیدی تولید همودایمر می‌کنند. ولی گیرنده‌های رتینوئید^۱ (RXRs) همودایمرهایی با گیرنده اسید رتینوئیک، گیرنده هورمون تیروئید یا سایر اعضا این فوق خانواده گیرنده‌ها ایجاد می‌کنند. مدلی برای تثبیت کمپلکس قبل شروع رونویسی توسط یک همودایمر RXR/RAR در شکل ۵۱-۲۲ نشان داده شده است.

دومین‌های گیرنده استروئیدی

گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی سه دومین وظیفه‌دار اصلی دارند (شکل ۵۲-۲۲). در انتهای کربوکسیل، دومین اتصال به استروئید دیده می‌شود که ۳۰ تا ۶۰ همولوژی با دومین‌های

1 Retinoid X receptors

شکل ۵۲-۲۲ دومن‌های وابسته‌دار اصلی پروتئین‌های گیرنده استروئیدی. DBA، دومن اتصال به DNA؛ LBD، دومن اتصال به لیگاند



اتصال به لیگاند گیرنده‌های استروئیدی دیگر دارد (ارتباط بالایی ۶-۲۲). این دومن نیز ممکن است در اتصال یک دیمر پروتئینی شوک حرارتی ۹۰ kDa نقش داشته باشد که (۱) این دومن را در کوبورماسیون مصوب برای اتصال استروئید نگه می‌دارد، و (۲) مانع اتصال گیرنده بدون لیگاند به DNA می‌شود. در سمت چپ این دومن، یک ناحیه فعال‌سازی رویوسی و یک پیام تمرکز در هسته قرار دارد؛ به نظر می‌رسد این پیام برای شناسایی توسط منعد هسته لازم است. در تقریباً مرکز گیرنده، دومن اتصال به DNA وجود دارد که میان گیرنده‌های استروئیدی ۶۰ تا ۹۵٪ همولوژی دارد و حاوی دو نگشت آلفا-۱ و آلفا-۲ است. HREs اختصاصی و تثبیت اتصال به این توالی‌ها می‌باشد. دومن انتهای آمینو شدیداً متغیر بوده و دارای ناحیه انتریژسکی صبی، یک ناحیه درجه دوم ساختاری و یک ناحیه درجه اول ساختاری است. این خصوصیات در همه‌ی عضو فوق‌گزارده گیرنده استروئیدی وجود دارد (شکل ۵۲-۲۲).

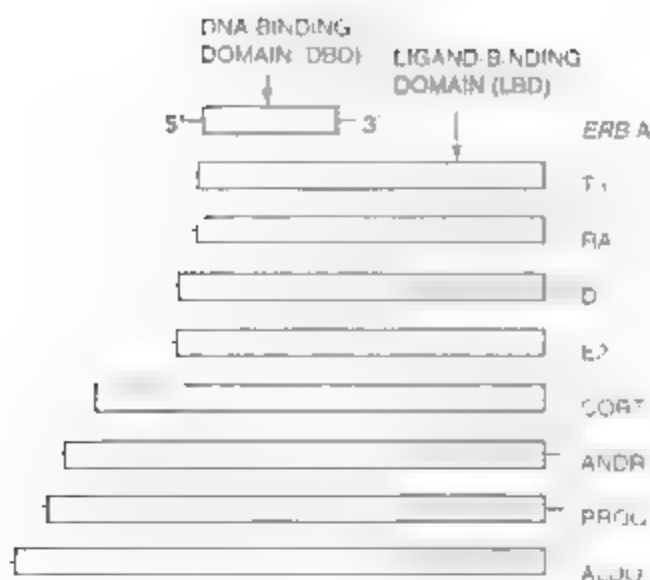


جهش گیرنده میرالوکورتیکوئید منجر به افزایش فشار خون و توکسمی حاملگی می‌شود

و سبب بارخیزد یون‌های سدیم در کلیه می‌شود. از آنجایی که مفادیر پروژسترون پلاسمایی در هنگام حاملگی افزایش قابل‌توجهی را پیدا می‌کند (شکل ۲۰-۲۲ و بسید)، گیرنده جهش‌یافته همیشه با سبب بارخیزد است. در افراد زیر ۳۵ سال حامل گیرنده جهش‌یافته سبب بارخیزد سیتورولی و دیاستولی ۱۶۷۱۱۰، در مقایسه با ۱۲۶۷۸ (دامنه طبیعی) در افراد غیرحامل، می‌باشد. اسپیریولاکتون که در هنگام اتصال به گیرنده نوع-۱ وحشی طبیعی به عنوان یک آنتاگونیست آلدوسترون عمل می‌کند، در زمان اتصال به گیرنده جهش‌یافته نقش یک آگونیست را ایفاء می‌کند. لذا اسپیریولاکتون را نباید در بیمارانی به کار برد که جهش S810L را دارند. این گیرنده جهش‌یافته می‌تواند عامل مهمی در ابتلاء رودرس به نارسایی قلبی در بیمار مبتلا به فشارخون بالای شدید باشد.

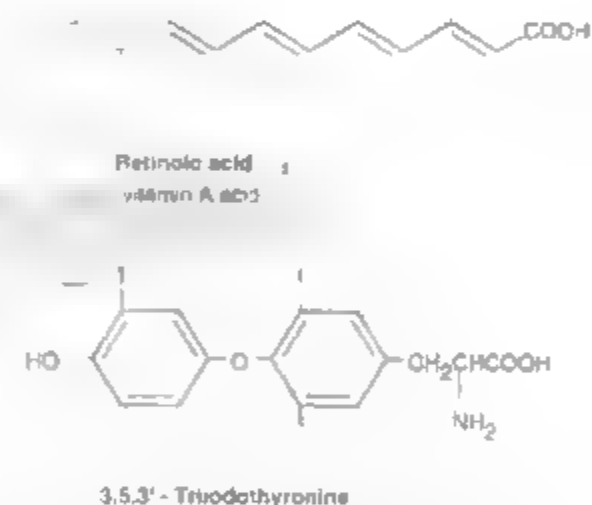
علل زنده‌ای فشارخون بالا، به‌خصوص فشارخون بالای همراه با توکسمی حاملگی که اکلاپسی^۱ نامیده می‌شود، شامل سیستم رین-آلدوسترون و گیرنده آلدوسترون می‌باشند. فشارخون بالا در حدود ۱/۶ بارداری‌ها دیده می‌شود و در برخی موارد همراه با جهش در گیرنده میرالوکورتیکوئیدی است که در آن ریشه سرین موقعیت ۸۱۰ توسط یک ریشه لوسین جایگزین شده است (به آن جهش S810L گفته می‌شود). این سرین جهش‌یافته در دومن اتصال به هورمون گیرنده قرار داشته و در تمامی گیرنده‌های میرالوکورتیکوئیدی موجود در بسیاری از گونه‌ها حفظ شده است. جالب است که گیرنده جهش‌یافته S810L با همان تمایل بالای آلدوسترون، به پروژسترون اتصال می‌یابد. در گیرنده نوع-۱ وحشی طبیعی، پروژسترون با تمایل پایین اتصال می‌یابد و به عنوان یک آنتاگونیست عمل می‌کند. هرچند، در شکل جهش‌یافته گیرنده، پروژسترون به عنوان یک آگونیست عمل کرده

^۱ Eclampsia



شکل ۵۳-۲۲ فوق‌خانواده ژن گیرنده استروئیدی
محف‌ها: T3، تری‌دوسروئید، RA، اسید رتینوئیک، D3،
دی‌هیدروکسی ویتامین E2، استرادیول، CORT، کورتیزول،
ANDR، آندروژن، PROG، پروژسترون، ALDO، آلدوسترون؛
در این شکل تاحدودی اندازه نسبی ژن‌های مربوط به این
گیرنده‌ها نشان داده شده است.

جد ژن‌های مربوط به این گیرنده‌ها، ژن *v-erbA* یا *c-erbA* می‌باشد که یک محصول اونکوژن می‌باشد که به DNA اتصال می‌یابد ولی فاقد دومین اتصال به لیگاند است. دومین‌های اتصال به DNA برخی از این گیرنده‌ها انقدر همولوگوس هستند که بیش از یک گیرنده به یک عنصر پاسخ مشترک اتصال می‌یابد (جدول ۱۰-۲۲ را ببینید) گیرنده آریل هیدروکربن^۱ (Ah) نیز ممکن است عضوی از این خانواده باشد. این گیرنده با تمایلی به عوامل سرطانزا اتصال می‌یابد که مواردی با قدرت سرطانزایی آنها است و این ترکیبات را به داخل هسته جابه‌جا می‌کند. گیرنده‌های مربوط به هورمون تیروئید و اسید رتینوئیک، عناصر بی‌فوق‌خانواده هستند. لیگاند این گیرنده‌ها استروئیدی نیست، ولی همان‌طور که در شکل ۵۴-۲۲ نشان داده شده است، به ترتیب حاوی دو یا یک حلقه شش‌اتمی هستند. حلقه A اکثر استروئیدها توسط گیرنده مناسب شناسایی شده و آن را در داخل پاکتی در دومین اتصالی لیگاند قرار می‌دهد. دوباره، تمامی این گیرنده‌ها تولید همودیمیر یا هترودیمیر نموده، به عنوان فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده توسط لیگاند عمل کرده و بیان ژن‌های اختصاصی را تعدیل (القاء یا سرکوب) می‌کند.



شکل ۵۴-۲۲ ساختمان‌های مربوط به اسید رتینوئیک
(اسید ویتامین A) و ۳، ۵، ۳'-تری‌دوتیروئین.

گیرنده‌های یتیم

بسیاری از گیرنده‌های مرتبط در ابتدا به دلیل نداشتن لیگاند یا فعال‌کننده فیزیولوژیک شناخته شده، تحت عنوان گیرنده‌های یتیم نامگذاری شدند. این گیرنده‌ها در تقریباً تمامی نوع حیوانات یافت می‌شوند. نمونه‌هایی از گیرنده‌های یتیم که هم کشف شده و هم مورد شناسایی قرار گرفته عبارتند از: BXR، گیرنده سروتونین^۲ X، RXR، گیرنده رتینوئید^۳ X، PPAR، گیرنده فعال‌شونده توسط عمل تکثیر پرکسی‌روم^۴، CAR^۵، گیرنده دخیل^۶، PXR، گیرنده پرگام^۷ X، SXR، گیرنده سرئوئیدی و گربوبیوتیکی^۷ و FXR.

1 Aryl hydrocarbon receptor

4 Peroxisome-proliferator-activated receptor

7 Steroid and xenobiotic receptor

2 Orphan receptors

5 Constitutive androstane receptor

3 Benzooate X receptor

6 Pregnane X receptor

(گیرنده فارنوسید X)، RXR، SXR و CAR β شدیداً در کبد بیان شده، به لیگندهای استروئیدی اختصاصی پاسخ می‌دهند و برای اتصال به DNA لازم است با RXR ایجاد هترودایمر کنند. این گیرنده‌ها و لیگندهای مربوطه آنها ممکن است اهمیت فیزیولوژیکی داشته باشند و در بیماری‌های اختصاصی انسانی تأثیر دارند. برای مثال، SXR انسانی می‌تواند توسط گروه متنوعی از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های استروئیدی فعال شود. این فعال‌سازی سبب القاء رونویسی چندین ژن کدکننده آنزیم‌های تحریک‌کننده شده و ممکن است سبب تسهیل در سم‌زدایی و برداشت هورمون‌های داخلی مختلف، استروئیدهای غذایی، داروها و ترکیبات گزنیوتیکی دارای فعالیت فیزیولوژیکی شوند. در بیماران تحت درمان استروئیدی یا رسانی که داروهای ضدبارداری حوراکی مصرف می‌کنند، برخی داروهایی (بطریق ریماپین) که به SXR اتصال می‌یابند، می‌توانند از طریق افزایش متابولیسم استروئیدها، سبب تحلیل سریع استروئیدهای تجویزی شوند.

تنظیم-کاهشی گیرنده استروئیدی توسط لیگاند

سایر گیرنده‌های هورمونی و بی‌سیدال در معرض غنصت خاصی از هورمون مربوطه قرار می‌گیرند. غنصت کاهشی را می‌دهند که به کدکننده‌های هورمونی -جایی که غنصت کاهشی عمدتاً به معنی کاهش غنصت است- منجر می‌گردد و کاهش در بیان گیرنده و به سبب آن غنصت غنصت‌های گوناگون می‌باشد که توسط یک چنان‌له، سده سبب در ردمود-کتاب-آورد ممکن است یک غنصت-سبب معنی-سده و غنصت-کاهشی گیرنده-استروئید به آن غنصت، رونویسی ژن گیرنده را سرکوب خواهد کرد. تنظیم-کاهشی گیرنده‌ها توسط لیگندهای خود نقش فیزیولوژیکی مهمی را ایفاء می‌کند، زیرا سلول هدف را غیرحساس نموده و بنابراین در زمانی که میزان هورمون در گردش خون بالا است، مانع تحریک بیش از حد گیرنده می‌شود.

با وجود اینکه به نظر می‌رسد تنظیم-کاهشی گیرنده‌های استروئیدی توسط هورمون خود معمولاً -در سلول- خودتنظیمی- سبب می‌شود، غنصت در بعضی سلول‌ها و بافت‌ها شده است. اثر تنظیم-افزایشی^۱ گلوکوکورتیکوئید در میزان گیرنده خود در غنصت سلول‌های پاسخ‌دهنده گزارش شده است. از نظر تنوری این تنظیم افزایشی همولوگوس می‌تواند پاسخ به هورمون را افزایش دهد. توانایی گیرنده استروئید در افزایش غنصت گیرنده‌های پروژسترون در بافت‌های هدف کلیدی، نمونه‌ای از تنظیم-افزایشی هترولوگوس می‌باشد.

سرمده‌های هورمونی همیشه در کمک‌فعالگرها و کمک‌سرکوبگرها

کمک‌فعالگرها و کمک‌سرکوبگرها، کوفاکتورهایی هستند که فعالیت رونویسی بیشتر کمپلکس‌های هسته‌ای استروئید-گیرنده را افزایش یا کاهش می‌دهند. کمک‌فعالگرهایی

1. Farnesoid X receptor

2. autoregulation

3. Lp-regulation

طیر خانواده p160 کمک فعالگرها، کمک فعالگر گیرنده استروئیدی^۱، فاکتور رونویسی حد واسطه^۲ (TIF2)، و پروتئین تعاملگر GR-GRIP1^۳، همگی سبب افزایش میزان محصول ژن القاء شده با یک عنطت اشاع شونده یک هورمون استروئیدی می شوند. برعکس، کمک سرکوبگرهایی ضد کمک سرکوبگر گیرنده هسته‌ای^۴ (NcoR) و بعدین کسبده حرموس-سارنده سوسده که داده هورمون سارنده (SMART)^۵ میرب محصول سارنده کسبده می دهند اتصال لیگاند مربوط به یکی از این گیرنده‌ها همانند یک «سویچ ملکولی» عمل نموده و سبب جدایی کمک سرکوبگرها از گیرنده و اتصال کمک فعالگرها می شود. نشان داده شده است که جایگاه‌های تعامل گیرنده‌های استروئیدی و هسته‌ای برای کمک فعالگرها و کمک-سرکوبگرها در دومن اتصال به لیگاند قرار داشته و این دو جایگاه اتصال می‌تواند همپوشانی داشته باشند.

گرچه کمک سرکوبگرها به گیرنده‌های هسته‌ای نظیر گیرنده هورمون تیروئید اتصال نمی‌یابند که خود به لیگاند اتصال یافته است، به نظر می‌رسد با گیرنده‌های استروئیدی متصل به لیگاند، تعامل می‌کنند این تعامل ممکن است مکانیسمی را برای تعاییر بین کمپلکس‌های فعال شده گیرنده‌های استروئیدی مختلف (آندروژن‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، میرالوکورتیکوئید و پروژستین) به طریق اختصاصی-سلول فراهم کند. با وجود اینکه هر کدام از این گیرنده‌ها به طور اختصاصی به لیگاند خود اتصال می‌یابند، وقتی فعال شدید به یک عنصر پاسخ هورمون اتصال می‌یابند (حدود ۱۰-۲۰ درصد عملیات سلول) کمک سرکوبگرها اختصاصی-سلول و سرکوبگرهای متصل به DNA می‌تواند مقداری از ویژگی را برگرداند که به نظر می‌رسد با اتصال به یک HRE مشترک از دست می‌رود.

اثرات استروئیدی غیرژنومیک

تمامی اثرات هورمون‌های استروئیدی در سطح رونویسی ژن می‌باشند، بسیاری از هورمون‌های استروئیدی شامل استروئیدها، ۱۶/۱۳-سیرنول، و سیرنول، گلوکوکورتیکوئیدها و سیرنول می‌تواند اثرات تحریکی سریعی (طرف چند دقیقه) را بر روی فعالیت‌های انواع وسیعی از میرها و ملکول‌های هدایت پیام (پروتئین کیناز C، دی-سیل گلیسرول و IP₃) به اجرا بگذارند. به نظر می‌رسد این اثرات غیرژنومیک در سطح غشاء پلاسمایی، به جای هسته، سلول هدف آغاز می‌گردند. این پاسخ‌های غیر-رونویسی ممکن است به واسطه زیرمجموعه‌ای از گیرنده‌های هسته‌ای متداول موجود در غشاء سلول و با از طریق گیرنده‌های غشایی متفاوت ایجاد شوند که ارتباطی با گیرنده‌های استروئیدی داخل سلولی کلاسیک ندارند. برخی بحث‌ها در خصوص گیرنده‌های غشایی جدید عمارتند از: (۱) به نظر می‌رسد پاسخ‌های استروئیدی سریع از طریق گیرنده‌هایی با خصوصیات فارماکولوژیکی بسیار متفاوت از

1 Steroid receptor coactivator 1
4 Nuclear receptor corepressor

2 Transcriptional intermediary factor 2
5 Silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor

3 GR-interacting protein

خصوصیات مربوط به گیرنده‌های داخل سلولی وساطت می‌شوند؛ (۲) استروئیدها سبب ایجاد اثراتی غیرژنومیک در سلول‌ها یا بافت‌هایی می‌شوند که گیرنده‌های داخل سلولی کلاسیک را بیان نمی‌کنند. و (۳) این اثرات استروئیدی سریع توسط آنتاگونیست‌های گیرنده کلاسیک مسدود نمی‌شوند. هنوز لازم است پروتئین‌های غیرمرتبطی که اثرات استروئیدی سریع را وساطت می‌کند، کلون شده و عملکرد آنها دوباره بیان گردد. احتمال دارد داروهایی که به‌طور اختصاصی بر روی فعالیت استروئیدی غیرژنومیک اثر می‌کنند، کاربردهای وسیعی را در عرصه‌های بالینی شامل ناهنجاری‌های قلبی-عروقی و سیستم عصبی مرکزی، هومئوستاز الکترولیتی و نابروری پیدا کنند.

واژه‌های کلیدی

فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم	آرزمین و آروبرسین	فسفودی‌استراز	پیامبرهای دوم
۲۵، ۲۵-ویتامین D ₃	سکلوتائوفن آترن	عنصر پاسخ به CAMP	فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده
تاسیدین	کدرون	۸-سین‌رئسف	جست‌جای
پروتئین شوک حرارتی	الدوسترون	N-اسیل سروتونین	براوایوملانوکورتین
۱-۲-هیدروکسی‌استروئید	۳-هیدروکسی	ادپسین	سین‌سین
۳-هیدروکسی	۳-هیدروکسی	استرون	سین‌سین N-سین‌رئسف
سیکلوآکسیژناز	۵α-ردوکتاز	پروژسترون	تیروکسین
فاکتور هسته‌های کای B	آرومانار	دومن‌های اتصال به لیگاند	۱-سین‌کای A
دومن اتصال به DNA	دی‌هیدروکسی‌سوسترون	کسارهای اختصاصی تیروئید	۲-سین‌کای
اثرات غیرژنومی	آریمیدل آیزوباسین	گیرنده آسوپین	۳-سین‌کای

بیولوژی سلولی ملکولی

۲۳-۱ • بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد ۱۲۴۷	۲۳-۵ بیماری بیم - پیک و رتیست بیگمنتوزا ۱۲۷۲	مشارک‌هایی برای آن‌درکتوس میوکارد ۱۲۹۴
• حنطه: متابولیسم و بینایی ۱۲۶۴	۲۳-۶ رتیست بیگمنتوزای حاصل از جهش در ژن پری‌پریس ۱۲۷۵	۲۳-۲ کانال‌های یونی و بیماری عصبه قلب ۱۳۰۰
۲۳-۳ • موتورهای منکوس و پروتئین‌های مربوطه ۱۲۸۵	۲۳-۷ نایبیلی مادرزادی لیر: دیستروفی شبکه که منجر به کوری می‌شود ۱۲۷۹	۲۳-۳ جهش‌های مؤثر بر ایجاد رنگدانه، آیا یک ارتباط موتور منکولی وجود دارد؟ ۱۳۰۲
۲۳-۴ • مکانیسم انعقاد خون ۱۳۰۵	۲۳-۸ کانال‌های یونی درجه‌دار - لیگاندی ۱۲۹۰	۲۳-۴ نقص‌های مسیر دخی، کمبود پره کالیکرئس ۱۳۱۱
ربط‌طاب باسی	۲۳-۹ کاردیومیوبانی‌های هیبرتروشک حیواندگی و جهش در پروتئین‌های عصلائی ۱۲۹۰	۲۳-۵ هموفیلی کلاسیک ۱۳۱۶
۲۳-۱ سدخونی - مغزی و نقص در انتقال گلوکز ۱۲۴۹	۲۳-۱۰ کاردیومیوبانی اتساع‌یافته و جهش‌هایی در اکترین ۱۲۹۱	۲۳-۶ استعاده ار فاکتور VIIa یونرکیمی برای کنترل خویری ۱۳۱۷
۲۳-۲ سندروم میاسی لامبرت-اینون ۱۲۵۷	۲۳-۱۱ زیرواحد‌های تروپوین به‌عنوان	۲۳-۷ ترومبور نقص‌هایی در مسیر پروتئین C و افزایش میزان فاکتورهای انعقادی ۱۳۲۱
۲۳-۳ میاسنی گراویس: یک ماهجاری عصبی - عصلائی ۱۲۵۹		
۲۳-۴ دزیراسیون مدولا و از دست رفتن بینایی ۱۲۷۰		

مفاهیم کلیدی

بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد

- بافت عصبی اساساً از گلوکز به‌عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند، پتانسیل غشایی سلول‌های عصبی به‌واسطه فعالیت پمپ یونی Na^+ , K^+ در میزان 70 mV - حفظ می‌شود.
- موج‌های عصبی از طریق یک فرایند دیپولاریزاسیون با همکاری کانال‌های یونی درجه‌دار - وولتاژی که منجر به دیپولاریزاسیون موضعی می‌شوند انتشار

می‌پسند، انتقال از نورون به نورون از طریق سیناپس‌هایی صورت می‌پذیرد که از نظر الکتریکی و شیمیایی با یکدیگر جفت می‌شوند. سیناپس‌هایی که از نظر شیمیایی جفت‌شده هستند، از طریق ترشح نوروترانسمیترها به‌داخل فضاها موجود در بین برون‌ها عمل می‌کنند؛ پس نوروترانسمیترها به گیرنده‌های موجود در سمت پس‌سیناپسی اتصال می‌یابند.

• فعالیت نوروترانسمیترها می‌تواند تحریکی یا مهاري باشد. اثرات مربع و گدرا بوده و از طریق برداشت مجدد، متابولیسم یا انتشار نوروترانسمیتر خاتمه می‌یابد.

چشم: متابولیسم و بینایی

• چشم امتدادی از سیستم عصبی است و بیشتر انرژی خود را از متابولیسم گلوکز به دست می‌آورد. ساختمان‌های موجود در چشم که لازم است نور قبل از رسیدن به شبکیه از میان آنها بگذرد، حاوی تعداد بسیار کمی میتوکندری و سایر ذرات تحت سلولی رنگدانه‌دار هستند.

• اپی‌تلیوم قرینه نسبت به اکسیژن انحصاری نگهدارنده است و به واسطه فعالیت سیستم NADPH گلوکوتاتیون ردوکتاز در برابر گونه‌های اکسیژن فعال محافظت می‌شود.

• عدسی یافتنی با متابولیسم فعال می‌باشد که هیچ منبع خوبی و ساختمان تحت سلولی را ندارد. تعادل اسموتیک توسط $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ و تعادل ردوکتی توسط یک سیستم گلوکوتاتیون ردوکتاز حفظ می‌شود.

• شبکیه یک بافت عروقی است که حاوی گیرنده‌های نوری (بینایی) (سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی) هستند. شبکیه در ناحیه با بیشترین

محدوده‌ای در عروق خونی و میتوکندری هستند.

• بینایی یک فرایند چهار-رخدادی است که به واسطه نور، هدایت پیام و تفسیر ذهنی از اجسام مورد نظر - «در چشم ذهن» - می‌باشد.

• پروتئین‌های موجود در رنگدانه‌های بینایی حاوی ۱۱-سیس رتینال، یک مشتق β -کاروتن (ویتامین A_1)، هستند. ایزومرهای ۱۱-سیس رتینال به همه-توالی رتینال یک تعبیر کوپورفوماسیونی را در پروتئین رنگدانه‌های بینایی به وجود می‌آورد که منجر به فعال‌سازی ترانس‌دوسن - «دوشین G» - می‌شود.

• کمپلکس زیرواحد ترانس‌دوسن - α متصل به GTP یک فسفودی‌استراز را فعال می‌کند که خود با هیدرولیز cGMP حاصل از انسداد کانال‌های Na^+ ، سبب هیپرپولاریزاسیون غشاء و تولید یک موج الکتریکی می‌شود. هیدرولیز GTP موجود در کمپلکس GTP - ترانس‌دوسن - α امکان برگشت غشاء به حالت استراحت را فراهم می‌کند.

• همین فرایندها در سلول‌های مخروطی بینایی رنگی رخ می‌دهند. سه رنگدانه مختلف حساس به نورهای قرمز، سبز و آبی در سلول‌های مخروطی متفاوت یافت می‌شوند. دید رنگی از تحریک درجه‌بندی شده سلول‌های مخروطی حاوی رنگدانه‌های اختصاصی و تفسیر این محرک‌ها توسط مغز - «در چشم ذهن» - حاصل می‌شود.

موتورهای ملکولی و پروسس‌های مربوطه

• عضلات زمانی منقبض می‌شوند که میوزین و اکتین روی یکدیگر کشیده شوند تا طول سارکومر، واحد انقباضی، کوتاه گردد. فعالیت‌های میوزین توسط کوپورفوماسیون‌های مختلفی به اجرا گذاشته می‌شود که در هنگام اتصال به ATP ، ADP و طی تبدیل ATP به ADP به واسطه میوزین به وجود می‌آید.

• تبدیل پیام انقباض از الکتریکی به شیمیایی و مکانیکی صورت می‌گیرد. محرک ابتدایی در محل اتصال عصب - عضله با آزادسازی استیل‌کولین و اتصال آن به گیرنده خود آغاز می‌شود. نتیجه آزادسازی Ca^{2+} سارکومری و اتصال به روبرس - می‌باشد کمپلکس‌های روبرس - Ca^{2+} منجر به محدودیت کوپورفوماسیونی در روبرس می‌شود که در انقباض - می‌کند.

• در عضله اسکلتی حرکت قدرتی انقباض با آزادسازی فسفات به دنبال هیدرولیز ATP رخ می‌دهد. غنظت ATP موجود در عضله با متابولیسم همجس به واسطه فعالیت کراتین فسفوکیناز و ادیلات کپاز حفظ می‌شود. انقباض عضله صاف بسیار آهسته‌تر رخ می‌دهد، جریان به داخل Ca^{2+} و فسفریلاسیون توسط یک کپاز اختصاصی فعال‌شده توسط Ca^{2+} - شیمی‌رین - می‌کند، کسر تحت هورمون‌هایی قرار دارد که بر روی جریان به داخل Ca^{2+} تأثیر می‌گذارد.

• چندین کلاسی میوزین غیرمتداول در فعالیت‌های سلولی نظیر تعامل عشاء - عشاء، انتقال ملانوروم و حرکت موهای موجود در گوش داخل نقش دارند. کینزین‌ها موتورهای ملکولی میکروتوبول - محور هستند که از طریق تغییرات کوپورفوماسیونی مرتبط با اتصال و هیدرولیز ATP تولید حرکت می‌کنند. یکی از فعالیت‌های اصلی کینزین‌ها، اثر بر روی حرکت داخل - سلولی بار می‌باشد.

• دو کلاس موتورهای ملکولی دیشین شامل انواع کسونمی و سینوبلاسمی می‌باشد، حرکت دیشین در طول توبول‌ها در خلاف جهت حرکت کینزین‌ها است و به عنوان موتورهای حمل - بار می‌باشند. حرکت دیشین‌ها وابسته به بار است. هر چه بار سنگین‌تر باشد، مراحل محرک کوتاه‌تر می‌باشند.

مکانیسم انعقاد خون

• فرایند انعقاد خون در محل آسیب عروق خونی با تشکیل کمپلکس‌های چندآزمی آغاز می‌شود. دو مسیر کلی وجود دارد، خارجی و داخلی. این دو مسیر در نقطه فعال‌سازی فاکتور X به یکدیگر می‌رسند که آزمی برای تبدیل پروترومبین به ترومبین - مسیر خارجی نقش اصلی را در شروع فرایند دارد و مسیر داخلی نقش اصلی را در تقویت این فرایند ایفاء می‌کند.

فعلات کاتالیزور پروپا را به طریق بعدی با مهار کننده‌های پروسی اختصاصی موجود در خون می‌شود. به طریق فعلات پلاسمی می‌شود که در سطح فعلات پلاسمی توسط فعالگر باقی پلاسمیون 10^4 تولید می‌گردد.

توجه: تبدیل فاسفور به فسفر می‌کند که پروتئین صلی. تولید به فسفر تولید می‌کند که پروتئین صلی به کواکسید می‌پایندی و (۱) د که تولید می‌کند که پروتئین صلی به فسفر (۲) کواکسید می‌کند که پروتئین صلی به فسفر می‌کند.

۱-۲۳ • بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد

مفاهیم ضروری

حدود ۲۴٪ وزن بدن بالغین را بافت عصبی تشکیل می‌دهد که ۸۳٪ آن شامل مغز می‌باشد. سیستم عصبی شبکه ارتباطی را بین حس‌ها، محیط و تمامی قسمت‌های بدن برقرار می‌کند. مغز مرکز فرماندهی است. لازم است این مرکز همیشه فعال باشد و به همین دلیل نیاز به مصرف انرژی دارد. در حالت عادی، مغز حدود ۲۰۰ کیلوکالری در روز مصرف می‌کند.

مغز، احیاء کتون می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند و توسط بافت مغز، به خصوص در هنگام گرمی، متابولیزه شوند، ولی نمی‌توانند جایگزین گلوکز گردند. مغز انسان روزانه حدود ۱۰۳ تا ۱۲۰ گرم گلوکز مصرف می‌کند. برای مغزی با وزن ۱.۴ kg، این میزان با سرعت متوسط مصرف حدود ۰.۳ میکرومول در هر دقیقه به ازاء هر گرم بافت مغز است. به همین دلیل، مغز به منبع اصلی تولید ATP نیاز دارد. حدود ۲۰٪ از انرژی در مغز به تولید ATP می‌رساند. در مغز، هر گرم بافت از طریق به تنهایی چرخه اسیدتری گلوکزیک (TCA) می‌کند.

چرخه TCA در مغز و در سایر بافت‌ها به عنوان منبع اصلی تولید ATP عمل می‌کند. صرف تولید ATP نمی‌شود. همچنین، تمامی گلوکری که توسط بافت عصبی متابولیزه می‌گردد، توسط چرخه TCA متابولیزه نمی‌گردد. با وجود این، چرخه TCA با سرعت نزدیک به حداکثر فعالیت نکرده و بیشترین میزان ATP مصرفی توسط بافت عصبی را تولید می‌کند. بیشتر انرژی مصرفی بافت عصبی برای حفظ شیب‌های یونی در غشاهای پلاسمایی، برای اثرگذاری بر روی فرایندهای مختلف دخیل‌سازی و انتقالی، و برای سنتز نوروترانسمیترها و سایر اجزاء سدولی می‌باشد. گلیکولیز با حدود ۲۰٪ ظرفیت فعالیت می‌کند و در برخی قسمت‌های مغز منبع اصلی تولید ATP است.

در مقایسه با سایر بافت‌های بدن به غیر از بافت چربی، سیستم عصبی مرکزی به دلیل بالاتری از لیپیدها را دارد. بسیاری از این لیپیدها شامل لیپیدهای تخصص یافته و پیچیده‌ای هستند که نقش‌های مهمی را در بسیاری از جنبه‌های متابولیسم مغز بازی می‌کنند، ولی عموماً منبع مهمی برای تولید انرژی نیستند.

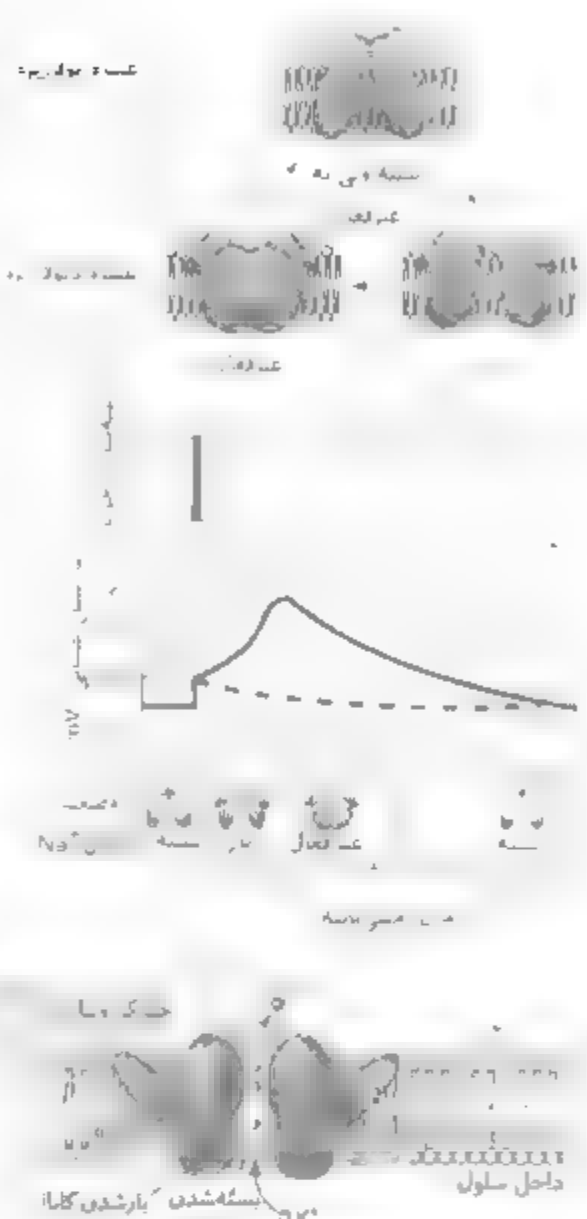
در مقایسه با بافت‌های دیگری نظیر عضلات و کبد، پروتئین‌های مغز سرعت نوسازی نسبتاً سریعی دارند، ولی سلول‌های عصبی عموماً بعد از تمایز دیگر تقسیم نمی‌شوند. بافت عصبی می‌تواند به طرق متعددی دچار آسیب شود و شواهد تجربی وجود دارند که

کابل متحمل به تغییر کوفورماسیونی و بسته به آن می‌شود که در هنگام رسیدن سیگنال الکتریکی موجود در عرض غشاء به $+20$ تا $+30$ mV، برسد. بهر حال، خارج می‌کند. وقتی غشاء دپولاریزه می‌شود، Na^+ که غلظت بیشتری در خارج سلول دارد، به داخل سلول جریان می‌یابد؛ هر دو در جهت شیب غشوی مربوطه حرکت می‌کند. کانال‌های موجود در ناحیه مشخصی از غشاء سلول برای کسری از میلی‌ثانیه باز می‌مانند (شکل ۳-۲۳). دپولاریزاسیون موضعی (تغییرات ولتاژ ناشی از جریان به داخل Na^+) سبب یک تغییر کوفورماسیونی در پروتئین‌های مجاور کانال‌های یونی دریچه‌دار-ولتاژی می‌شود (ص ۶۵۳). این کانال‌های مجاور به‌طور لحظه‌ای در پاسخ به دپولاریزاسیون موضعی باز شده و اجازه می‌دهند تا این فرایند به سمت پایین آکسون ادامه یابد. از آنجایی که یک زمان بازیافت محدود بیش از زمان باقی ماندن Na^+ در داخل آن ناحیه طی زمانی وجود دارد که پیام بازنمودن مجدد کاهش می‌یابد، انتشار بار تنها در یک جهت پیشرفت می‌کند. این زمان بازیافت برای کانال‌ها جهت بازشدن مجدد با زمان مورد نیاز برای برقراری مجدد یک پتانسیل غشاء در زیر میزان آستانه تحریکی (با عمل ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+) و تغییرات کوفورماسیونی مورد نیاز برای بستن و برگشت به حالت اول دریچه کانال مرتبط است. لذا دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون پس‌رونده در طول آکسون مانند یک موج بدون کاهش تدریجی و تغییر جهت را فراهم می‌سازد. نمایشی از نحوه حتمی شدن و عملکرد یک حسیک در یک کانال خاص در یک ناحیه دریچه‌دار-ولتاژی در یک غشاء در شکل ۳-۲۴ نشان داده شده است. وقتی داخل سلول به دلیل یک رخداد دپولاریزاسیون مثبت‌تر می‌شود، این پروتئین کانالی متحمل یک تغییر کوفورماسیونی شده، دریچه‌دار می‌گردد و به K^+ اجازه داده می‌شود تا جهت شیب غشوی خود به خارج سلول انتقال یابد. این موضوع به حداقل سازی مدتی کمک می‌کند که آن ناحیه موضعی از غشاء در پتانسیل آستانه حسیک قرار می‌گیرد.

شکل ۳-۲۴ نشان می‌دهد که چگونه یک حسیک دریچه‌دار-ولتاژی در یک ناحیه دریچه‌دار-ولتاژی در یک غشاء قرار می‌گیرد. این حسیک در حالت متعادل به سطح خارج می‌شود و K^+ و Na^+ می‌توانند از آن عبور کنند. وقتی غشاء به دلیل یک رخداد دپولاریزاسیون مثبت‌تر می‌شود، این حسیک دریچه‌دار-ولتاژی به داخل سلول می‌چرخد و به سمت داخل می‌دهد. هر کدام از این دو حالت یک صافی انتخابی را به‌وجود می‌دهد که می‌تواند به عنوان یک صافی انتخابی برای انتقال یون‌ها از یک ناحیه به ناحیه دیگر عمل کند. (۳-۲۳). صافی انتخابی از خصوصیات شیمیایی اجزاء ساختمانی پروتئین برای تقلید کرده هیدراتاسیون یون‌ها استفاده می‌کند که منتهی به دهیدراتاسیون می‌شود؛ در هنگام خروج از صافی، یون‌ها دوباره هیدراته می‌گردند.

تعامل نورون-نورون از طریق سیناپس‌ها رخ می‌دهد.

تعامل نورون-نورون از طریق سیناپس‌های الکتریکی یا از طریق سیناپس‌های شیمیایی به انجام می‌رسد. سیناپس‌های الکتریکی امکان انتقال سریع‌تر پیام‌ها از سلول به سلول را



شکل ۳-۲۳ باز و بسته شدن کانال‌های Na^+ شماییک (a و b) باز و بسته شدن کانال‌های Na^+ طی انتقال موج عصبی. نمایش شماییک از حسیک دریچه‌دار-ولتاژی در یک موقعیت در حالت بسته. سیگنال می‌دهد یون‌های Na^+ به داخل سلول می‌روند. حسیک دریچه‌دار-ولتاژی به سمت داخل می‌چرخد و به سمت داخل می‌دهد. نتیجه آن یک تغییر کوفورماسیونی در حسیک می‌باشد که در آن دو می‌کند.



۱- ماریج های موجود در داخل این کانال (پایس) کره هیدراتاسیون آبی آن را شبیه سازی می کنند. ماریج های موجود در خارج از کانال (پایس) کره هیدراتاسیون آبی آن را شبیه سازی می کنند. ماریج های موجود در داخل این کانال (پایس) کره هیدراتاسیون آبی آن را شبیه سازی می کنند. ماریج های موجود در خارج از کانال (پایس) کره هیدراتاسیون آبی آن را شبیه سازی می کنند.

فره می کنند. سیپاس های شیمیایی امکان ایجاد تنوع شیمیایی بیشتر را در ارتباط نورون- نورون فراهم می سازند. حوادث پانولوزیکی که بر روی عملکرد مناسب سیپاس های شیمیایی تاثیر می گذارند نیز برای ایجاد نده حالات دارویی بیشتر در دسترس قرار دارند. سیپاس های شیمیایی دو نوع هستند. انواعی که در آنها نوروترانسمیترها مستقیماً به یک کانال یونی (نورون- نورون) اتصال یافته و میب باز یا بسته شدن آن می شوند و نوعی که در آنها اتصال نوروترانسمیتر به گیرنده منجر به تولید یک پیامبر دوم (برای مثال، در عضله - ف) می شود که د کانال های یونی واکنش نموده و آنها را باز یا بسته می کند توجه داشته - سند که پیشرفت یک موج به سمت پایین یک اکسون به واسطه فعالیت کانال های

جدول ۱-۲۳ برخی نوروترانسمیترهای موجود در بافت عصبی

نوع عصب	نوروترانسمیتر
عصب حرکتی	آکستوتنسیو، گلیسین، گلوتامات
عصب خودمختار	آکستوتنسیو، گلیسین، گلوتامات، نوراپینفرین، ادرنالین، استیل کولین، سروتونین، هیستامین، سوماتواستاتین، سوماتوستاتین، سوماتواستاتین-۲۸، سوماتواستاتین-۲۹، سوماتواستاتین-۳۰، سوماتواستاتین-۳۱، سوماتواستاتین-۳۲، سوماتواستاتین-۳۳، سوماتواستاتین-۳۴، سوماتواستاتین-۳۵، سوماتواستاتین-۳۶، سوماتواستاتین-۳۷، سوماتواستاتین-۳۸، سوماتواستاتین-۳۹، سوماتواستاتین-۴۰، سوماتواستاتین-۴۱، سوماتواستاتین-۴۲، سوماتواستاتین-۴۳، سوماتواستاتین-۴۴، سوماتواستاتین-۴۵، سوماتواستاتین-۴۶، سوماتواستاتین-۴۷، سوماتواستاتین-۴۸، سوماتواستاتین-۴۹، سوماتواستاتین-۵۰، سوماتواستاتین-۵۱، سوماتواستاتین-۵۲، سوماتواستاتین-۵۳، سوماتواستاتین-۵۴، سوماتواستاتین-۵۵، سوماتواستاتین-۵۶، سوماتواستاتین-۵۷، سوماتواستاتین-۵۸، سوماتواستاتین-۵۹، سوماتواستاتین-۶۰، سوماتواستاتین-۶۱، سوماتواستاتین-۶۲، سوماتواستاتین-۶۳، سوماتواستاتین-۶۴، سوماتواستاتین-۶۵، سوماتواستاتین-۶۶، سوماتواستاتین-۶۷، سوماتواستاتین-۶۸، سوماتواستاتین-۶۹، سوماتواستاتین-۷۰، سوماتواستاتین-۷۱، سوماتواستاتین-۷۲، سوماتواستاتین-۷۳، سوماتواستاتین-۷۴، سوماتواستاتین-۷۵، سوماتواستاتین-۷۶، سوماتواستاتین-۷۷، سوماتواستاتین-۷۸، سوماتواستاتین-۷۹، سوماتواستاتین-۸۰، سوماتواستاتین-۸۱، سوماتواستاتین-۸۲، سوماتواستاتین-۸۳، سوماتواستاتین-۸۴، سوماتواستاتین-۸۵، سوماتواستاتین-۸۶، سوماتواستاتین-۸۷، سوماتواستاتین-۸۸، سوماتواستاتین-۸۹، سوماتواستاتین-۹۰، سوماتواستاتین-۹۱، سوماتواستاتین-۹۲، سوماتواستاتین-۹۳، سوماتواستاتین-۹۴، سوماتواستاتین-۹۵، سوماتواستاتین-۹۶، سوماتواستاتین-۹۷، سوماتواستاتین-۹۸، سوماتواستاتین-۹۹، سوماتواستاتین-۱۰۰

در نتیجه، این می تواند به عمل سمی یک نوع خاص سبب به کمک ... در نتیجه دار-لیگاندی انجام می شود.

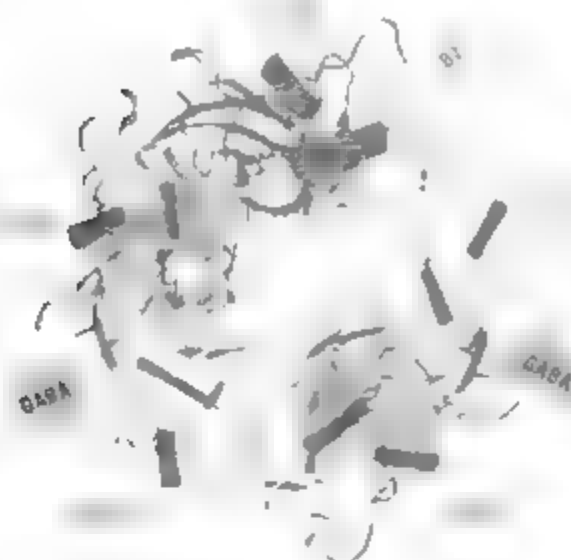
نوروترانسمیترهای شیمیایی به همراه آتیم های مورد نیاز برای ستر آنها در انتهای آکسون ... سبب سبب و خود دارند. تحریک لکتریکی یا فیزیولوژیکی آکسون پیش سبب سبب منجر به آزادسازی نوروترانسمیترها می شود. مکانیسم هایی در داخل اتصال سبب سبب برای حاکمه سریع عمل آنها وجود دارد. استفاده مستقیم از نوروترانسمیترهای مناسب در انتهای پس سبب سبب، اثری مشابه تحریک عصبی دارد. داروهایی که متابولیسم نوروترانسمیترها را تغییر می دهند، اثرات فیزیولوژیکی موافق - تغییر فعالیت نوروترانسمیترها در بدن دارند. نوروترانسمیترهای شیمیایی به دو نوع کلی تحریکی و مهارتی تقسیم می شوند. نوروترانسمیترهای تحریکی شامل استیل کولین و گانگلیون آمین ها هستند. نوروترانسمیترهای مهارتی شامل اسید ۷-آمینو بوتیریک (GABA یا اسید ۴-آمینو بوتیریک)، گلیسین، و نورین می باشند (جدول ۱-۲۳). گلیسین عموماً در طناب نخاعی و سبب معز عمل می کند؛ GABA عموماً در قسمت های دیگر معز عمل می کند. استریکنین (شکل ۵-۲۳) به عنوان یک آلکالوئید شدیداً سمی که از *Nux vomica* و گیاهان مرتبط با جنس *Strychnos* به دست می آید، به گیرنده های گلیسین متصل می شود. این سم در بدن به سرعت به سبب سبب ... (CN) سبب سبب می شود. سبب سبب که این ترکیب بطور عمل می کند؟ گیرنده های GABA نیز به نوع محلی از عموماً مهم در سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب سبب S (سبب) (شکل ۶-۲۳) و باریتورات ها واکنش می کند. شواهد احتمالی کمی بین GABA و سبب سبب ها وجود دارد.

ژن های مربوط به برخی گیرنده ها، شامل انواع مربوط به نیکوتینیک استیل کولین، گلیسین، گلوتامات و GABA و همچنین ساختمان کریستالوگرافی اشعه X-برخی از اینها تعیین شده است.

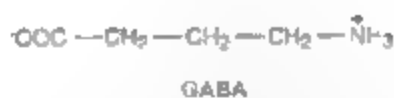
معمولاً به GABA در سبب ۱-۲۳ ...

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$ دارد. این مدل نواحی را نشان می دهد که به آنها GABA و همچنین برخی عوامل فارماکولوژیکی نظیر بنزودیازپین ها (Bz)، یک آناگونیست، اتصال می یابد. ربرواحدهای این گیرنده تولید کانال هایی می کند که به دنبال تحریک طبیعی، یون های منفی (Cl^-) در میان آنها به داخل سلول جریان یافته و داخل سلول را منفی تر می کند. بدین ترتیب پوروس ترسمیترهای مهارتی، پولا ریزاسیون را مشکل تر می سازند، زیرا لازم است جریان کافی از Na^+ به داخل پوروس برقرار گردد که بر افزایش بارهای منفی حاصل از Cl^- اضافی غلبه کند و همچنین سبب پولا ریزاسیون به بیش از پشاسیل آستانه شود.

کانال های یون کلر (Cl^-) تفاوت قابل توجهی با کانال های کاتیونی (Na^+ ، K^+ و Ca^{2+}) دارند. کانال Cl^- یک ساختمان دو-لوله ای موازی با همسوار است که در آنها



شکل ۲۳-۷ مدلی برای ساختمان کریستالی گیرنده GABA؛ نمای بالایی: گیرنده GABA یک ساختمان $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ دارد و تشکیل کانال یونی برای انتقال یون‌های منفی، Cl^- ، می‌دهد. جایگاه‌های اتصال GABA و همین‌طور محل اتصال برویدیاریام نشاندار شده‌اند.



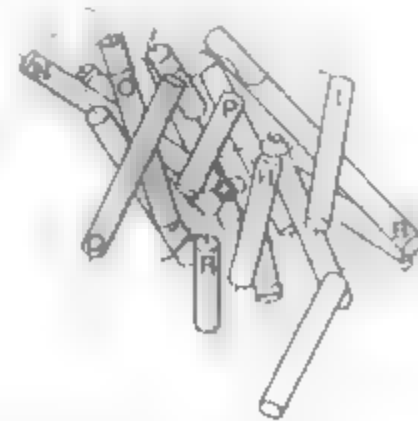
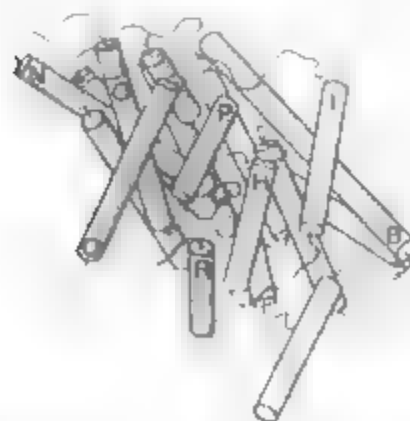
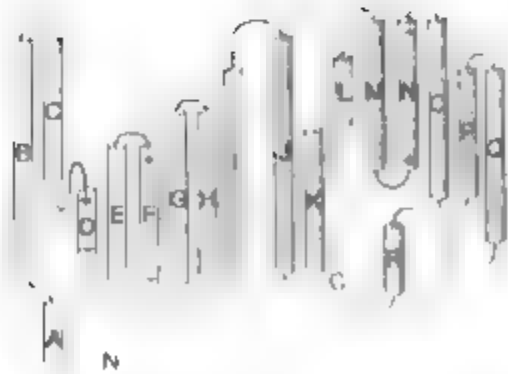
شکل ۲۳-۸ ساختار GABA و دیازپام



شکل ۲۳-۵ ساختمان گلیسین و ستریکسین

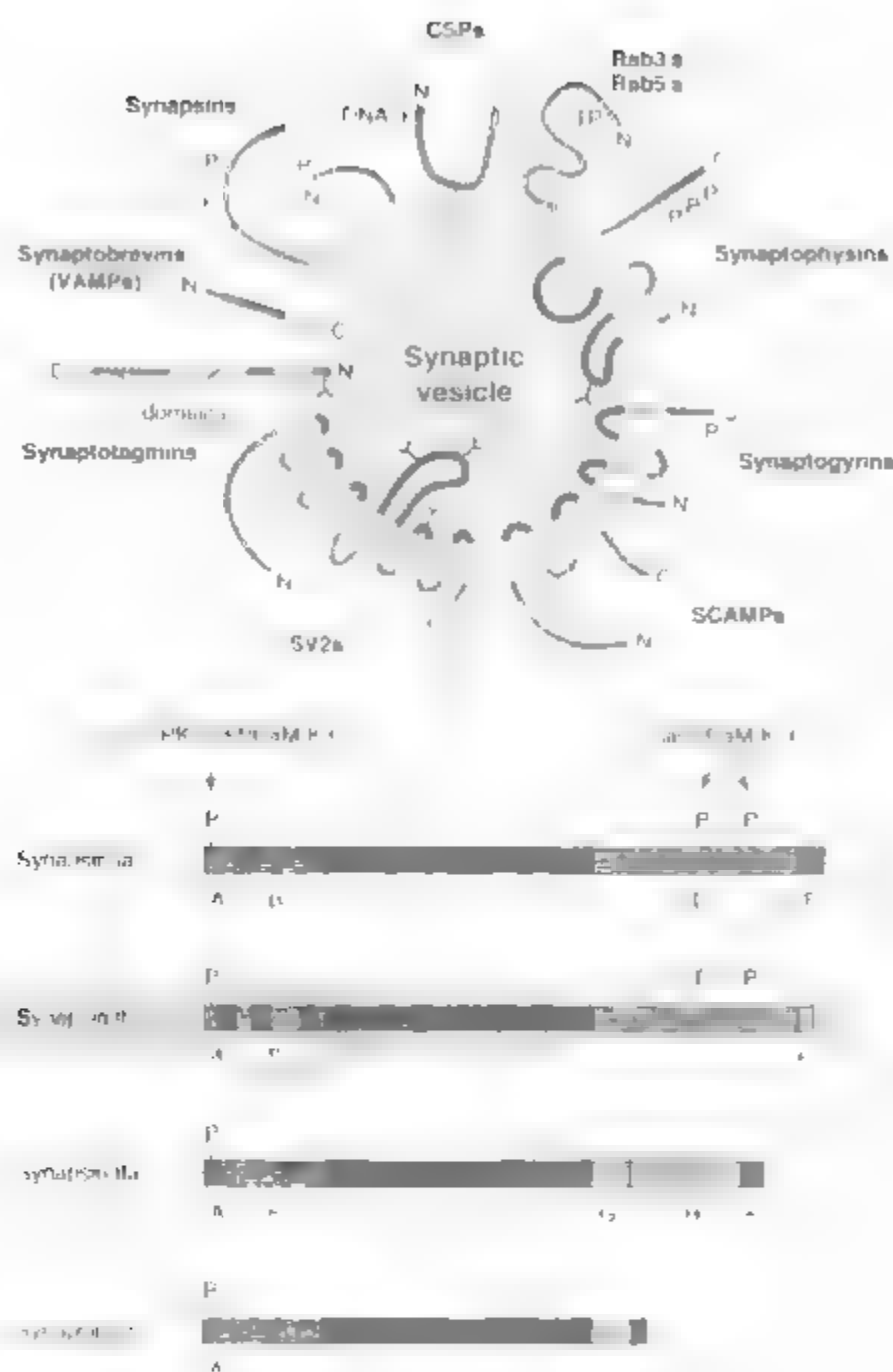
صافی انتخابی یون اساساً توسط انتهای قطبی باردار مارپیچ‌ها تولید می‌شود. این ساختمان‌ها در شکل ۲۳-۸ با کومفورماسیون دو-بُعدی خطی نشان داده شده‌اند. یک سبب دیگر مسببی سه-بُعدی، یک Cl^- در محل صافی در شکل ۲۳-۷ نشان داده شده است. تصور می‌رود که این صافی انتخابی زیاد از ریشه‌های مربوط به اسیدهای آمینه مشتق‌تر استفاده نکند، زیرا هرچه تعامل یونی قوی‌تر باشد، مانع حرکت Cl^- از میان کانال خواهد شد.

نوروترانسمیترهای تحریکی بعد از تحریک نورون آزاد می‌شوند، عرض سیناپس را طی می‌کنند و به گیرنده‌های اختصاصی موجود بر روی اتصال پس‌سیناپسی متصل می‌شوند تا پاسخ در سلول پس‌سیناپسی هدف خود را آغاز کنند. این نوروترانسمیترها از طریق



شکل ۲۳-۸ (a) مدلی برای ساختمان کریستالی گیرنده GABA؛ نمای بالایی: گیرنده GABA یک ساختمان $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ دارد و تشکیل کانال یونی برای انتقال یون‌های منفی، Cl^- ، می‌دهد. جایگاه‌های اتصال GABA و همین‌طور محل اتصال برویدیاریام نشاندار شده‌اند.

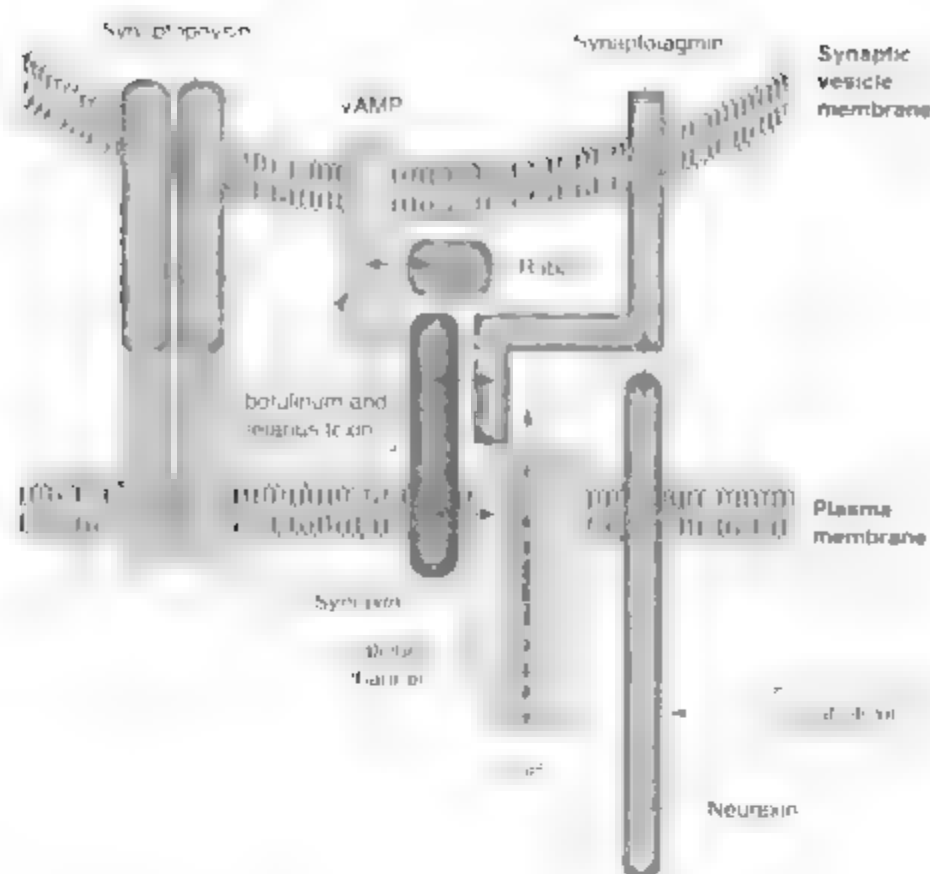
شکل ۲۳-۸ مدلی برای ساختمان کریستالی گیرنده GABA؛ نمای بالایی: گیرنده GABA یک ساختمان $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ دارد و تشکیل کانال یونی برای انتقال یون‌های منفی، Cl^- ، می‌دهد. جایگاه‌های اتصال GABA و همین‌طور محل اتصال برویدیاریام نشاندار شده‌اند.



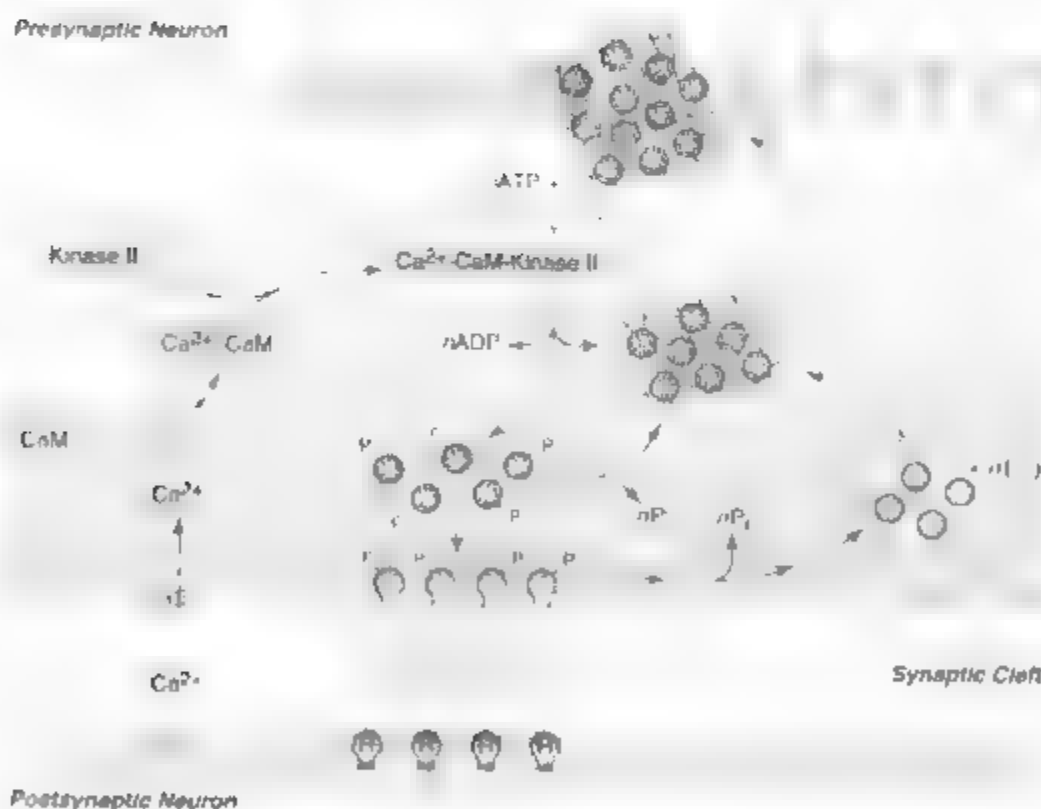
شکل ۹-۲۳ وزیکول سیناپسی. (a) ترسیم شماتیک آرایش سببی پروتئین‌های وزیکول سیناپسی (SV)، پروتئین‌های RAB توسط گروه‌های ایرویرین و پروتئین‌های رسمی سینپتینی (CSPs) از طریق ریحبرهای بالعییل به SVs اتصال دارند. دو انتهای آمینو و کربوکسین پروتئین‌ها به ترتیب N و C مشخص شده‌اند. جایگاه‌های فسفریلاسیون با P نشان داده می‌شوند. (b) آرایش ساختاری خانواده سیناپسین پروتئین‌ها.

سلولی ناری می‌کند. خانواده‌ای از پروتئین‌های سیناپسین وجود دارند که توسط دو ژن بیان می‌شوند و اساساً از نظر انتهای کربوکسیل با یکدیگر اختلاف دارند (شکل ۹b-۲۳ را ببینید). سیناپسین‌ها حدود ۹۰٪ از کل غشاء وزیکولی سیناپسی را تشکیل می‌دهند. تمامی اینها می‌توانند در انتهای آمینوی خود توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP و یا کلسیم-کالمودولین (CaM) پروتئین کیناز ۱ فسفریله شوند. سیناپسین‌های Ia و Ib همچنین می‌توانند توسط CaM کیناز II در نزدیکی انتهای کربوکسیل، ناحیه‌ای که در سیناپسین‌های Ia و Ib از دست رفته‌اند، فسفریله گردند.

تحریک عصبی منجر به ورود Ca^{2+} به داخل نورون پیش سیناپسی می‌شود (ارتباط بالایی ۲۳-۲ را ببینید) و در این محل با اتصال به کالمودولین سبب فعال‌سازی CaM کیناز I و CaM کیناز II (تولید Ca^{2+} -CaM کینازهای I و II) می‌شوند که سیناپسین ر



شکل ۱۰-۲۳ دیاکرام شماتیک که نحوه تعامل احتمالی برخی پروتئین‌های وریکولی با پروتئین‌های غشاء پلاسمایی را نشان می‌دهد.



شکل ۱۱-۲۳ مدلی از مکانیسم تنظیم وریکول‌های سیناپسی توسط یون‌های کلسیم و کالمودولین کپاز II. حلقه‌های سیر موجود در داخل شبکه اسکلتی میانی از وریکول‌های سیناپسی غیرفسفریله اتصال یافته هستند. حلقه‌های سیر با P اتصال یافته بعد از فسفریلاسیون سیناپسی، از این شبکه (مخزن اتصال یافته) آزاد شده‌اند. حال این وریکول‌های سیناپسی فسفریله می‌تواند با غشاء پیش‌سیناپسی تعامل نموده و نوروترانسمیترهایی را به داخل شکاف سیناپسی آزاد کند. گیرنده‌های موجود در غشاء پس‌سیناپسی (قرمز) به برخی از آن نوروترانسمیترها اتصال خواهند یافت. بازیافت وریکول‌های سیناپسی و بسته‌بندی مجدد همراه با نوروترانسمیترها نیز به طریق شماتیک نشان داده شده است.

فسفریله می‌کند. نتیجه آزادسازی وریکول‌های سیناپسی از ماتریکس اسکلت سلولی و یا جلوگیری از اتصال وریکول‌های فسفریله آزاد به این ماتریکس‌ها می‌باشد. لذا مخزن آزاد وریکول‌های سیناپسی افزایش می‌یابد. کلسیم-کالمودولین (ص ۶۷۱) همچنین می‌تواند مستقیماً به سیناپس اتصال یافته و به طریق تعاونی سبب مهار تعامل آن با اکتین و احتمالاً



سندروم میاستنی لامبرت-ایتون

سندروم میاستنی لامبرت-ایتون (LEMS) (OMIM ۶۰۰۰۰۳) یک بیماری خودایمی است که در آن بدن تولید آنتی بادی هایی بر علیه کانال های کلسیمی درجه دار-ولتاژی (VGCC) می کند که بر روی انتهای عصب پیش سیناپسی وجود دارند. به دنبال دیپلاریزاسیون نورون های پیش سیناپسی، این کانال های کلسیمی باز شده و امکان جریان Ca^{2+} به داخل سلول را فراهم می سازند. بدین ترتیب غنصت Ca^{2+} افزایش یافته که حوادثی از چرخه سیناپسی را آغاز می کند که منجر به آزادسازی نوروترانسمیترها به داخل اتصالات سیناپسی می شود. وقتی آنتی بادی های ضد VGCC با نورون ها در محل اتصالات عصب-عصبه تعامل می کند، Ca^{2+} نمی تواند وارد شود و میزان استیل کولین آزاد شده به داخل اتصال سیناپسی کاهش می یابد. از آنجایی که پتانسیل های عمل عضلات ممکن است القاء نشود، این اثر را میاستنی گرویس کلاسیک تقلید می کند.

LEMS همراه با حالات دیگری نظیر سرطان ریه ی سلول-کوچک مشاهده شده است. برخی بیماران دیپلاریزاسیون محلی تحت حاد (SCD) می نامند. این سندروم میاستنی گرویس را می توان با درمان دیپلاریزاسیون در SCD تأثیر کمتری دارد.

آزمون های تشخیصی برای LEMS بستگی به جستجوی آنتی بادی های

ضد VGCC در سرم دارد. حداقل چهار زیر نوع VGCC شامل N, L, T, P وجود دارند. زیر نوع P ممکن است مسئول شروع آزادسازی نوروترانسمیتر در محل اتصال عصب-عصبه در پستانداران باشد. یک سم پیتیدی که توسط حلزون مخروطی (Conus magnus) تولید می شود، به VGCC نوع P در عصاره مخچه اتصال می یابد. این پیتید کوچک که با 125I نشاندار شده است، به VGCC موجود در عصاره مخچه متصل می شود. رسوب این کمپلکس نشاندار با رادیواکتیو توسط سرم بیماران، LEMS را در انهایی مورد تأیید قرار می دهد که علائم مالبی و الکترومیزپولوژی این شرایط را دارند. این آزمون نه تنها ممکن است برای جستجوی LEMS، بلکه همچنین برای فراهم سازی روشی جهت کسب اطلاعات بیشتر در خصوص خاصیت آنتی ژنی موالی موجود بر روی VGCC مفید باشد که بر علیه آنها آنتی بادی تولید شده است.

برای یافتن درمان های مؤثر، مبتلایان به LEMS در معرض کارآزمایی های مالبی متعددی قرار گرفته اند. ولی اطلاعات کافی برای تعیین کمیت اثر وجود ندارد. در مورد درمان قرار گرفته اند. درمانی، حد ندارد و کارآزمایی های مالبی برای یافتن درمان مؤثر ادامه دارند.

1 Subacute cerebellar degeneration

ن های اسکلت سلولی شود. از این رو، کلسیم-کانمودولین و فسفریلاسیون سیناپس یک تنظیم تعداد وزیکول های سیناپسی می شود که به حالت آزاد می باشند. خلاصه ای از برخی خصوصیات سایر پروتئین های وزیکولی سیناپسی به شرح زیر می باشد: سیناپتوفیزین یک پروتئین غشایی داخلی وزیکول های سیناپسی است که از نظر ساختمانی مشابه به س های اتصال شکاف در می باشد. این پروتئین ممکن است در تولید کانالی از وزیکول سیناپسی در میان غشاء پیش سیناپسی نقش داشته باشد که اجازه عبور نوروترانسمیترها به داخل شکاف سیناپسی را فراهم می سازد.

سیناپتوگابین - یک پروتئین غشایی داخلی وزیکول های سیناپسی است که به یک طریق وابسته به Ca^{2+} با پروتئین های اختصاصی تعامل می کند که بر روی غشاء پیش سیناپسی متمرکز شده اند. این پروتئین احتمالاً در لنگراندازی وزیکول های سیناپسی به غشاء پس دارد سینتاکسین یک پروتئین داخلی غشاء پلاسمایی نورون های پس سیناپسی است که به ... اتصال یافته و تعامل آن با کانال های Ca^{2+} موجود در محل آزادسازی

نوروترانسمیترها را وساطت می‌کند. این پروتئین همچنین در آگزوسیتوز نقش دارد. سیناپتویرین (VAMP) (پروتئین غشایی مرتبط با عشاء) متشکل از خانواده‌ای با دو پروتئین کوچک ۱۸ و ۱۷ kDa است که از طریق یک دومن انتهایی کریوکسیل به سمت سیتوپلاسمی عشاء لنگر انداخته‌اند. به نظر می‌رسد که این پروتئین در انتقال وزیکول و یا آگزوسیتوز نقش دارد. VAMP احتمالاً در آزادسازی وزیکول‌های سیناپسی از عشاء پلاسمایی نورون پیش‌سیناپسی فعالیت دارند. سم تتانوس و سم بوتولینوم، یک اندوپروتئاز وابسته به روی، به VAMP‌ها اتصال یافته و با تجزیه آنها سم ک‌هش یا مهار غیرقابل برگشت آزادسازی ترانسمیتر می‌شود.

Rab3 متعلق به خانواده rab بزرگ پروتئین‌های اتصال GTP است. Rab3 برای وزیکول‌های سیناپسی اختصاصی است و در لنگراندازی و دعای وزیکول‌ها برای آگزوسیتوز نقش دارد. Rab3 از طریق یک زنجیر جاسی پلی‌پریدل در انتهایی کریوکسی خود، به عشاء لنگر می‌اندازد.

SV-2 گلیکوپروتئین بزرگی با ۱۲ دومن ترانس‌ممبران است که عملکرد آن نامشخص می‌باشد. پمپ پروتونی و اکونولی (ص ۶۶۸) در انتقال برگشتی نوروترانسمیترها به داخل وزیکول‌های سیناپسی بعد از تشکیل مجدد و آزادسازی آنها از عشاء پیش‌سیناپسی

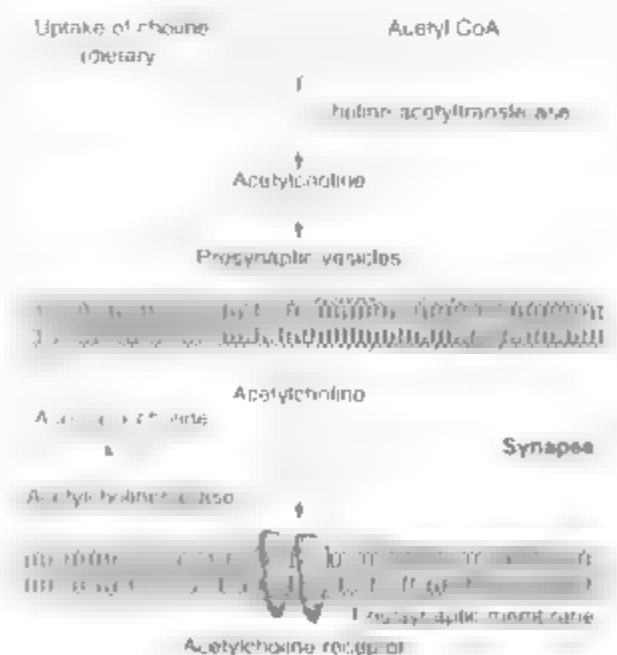
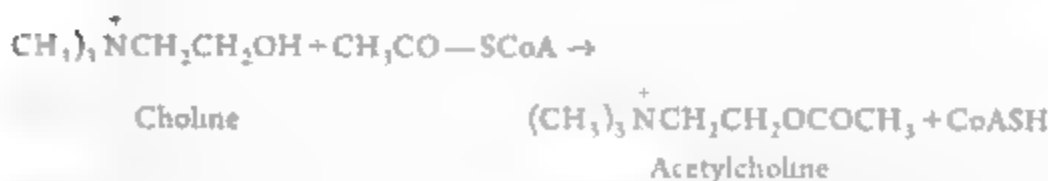
نقش دارند.  (SPs) پروتئین‌های سیستمی و عشاء یک حدود، جایی که هستند (ص ۳۱۶) که طی مراحل آخر آگزوسیتوز تحت تنظیم Ca^{2+} عمل می‌کند.

حانمه پیام‌ها در اتصالات سیناپسی

فقدان نوروترانسمیتر ممکن است با برداشت مجدد به داخل نورون‌های پیش‌سیناپسی، متابولیسم یا برداشت به داخل انواع سلول‌های دیگر خاتمه یابد. برای غیرفعال‌سازی نوروترانسمیترها ممکن است از یک یا چند مورد از این مکانیسم‌ها استفاده شود در اینجا مثال‌هایی از برخی مسیرهایی می‌پردازیم که در ستر و تجزیه برخی نوروترانسمیترها نحوه نقش دارند.

استیل‌کولین

واکنش‌های مربوط به استیل‌کولین در سیناپس در شکل ۱۲-۲۳ خلاصه شده‌اند. استیل‌کولین با واکنش تراکمی کولین و استیل-کوآ ستر می‌گردد این واکنش که توسط کولین استیل-ترانسفراز موجود در نورون سینورولی انجام می‌شود، به صورت زیر می‌باشد:



شکل ۱۲-۲۳ خلاصه‌ای از واکنش‌های مربوط به نوروترانسمیتر استیل‌کولین در سیناپس.

Vesicle associated membrane protein

میاستنی گراویس: یک ناهنجاری عصبی-عضلانی

میاستنی گراویس (OMIM ۲۵۴۲۰۰) یک بیماری خود ایمنی اکتسابی است که با ضعف عضلانی ناشی از کاهش انتقال پیام عصبی-عضلانی مشخص می‌شود. نوروترانسمیتر درگیر، استیل کولین است. سرم بیش از ۹۰٪ مبتلایان به میاستنی گراویس حاوی آنتی بادی‌هایی بر علیه گیرنده بیکوتینیکی استیل کولین (AChR) موجود در عشاء پس سیناپسی اتصال عصب-عضله است. آنتی بادی‌های ضد AChR با آن تعامل نموده و سبب مهار توانایی آن در اتصال به استیل کولین و یا توانایی آن در ایجاد تغییرات کوپورماسیونی مورد نیاز برای اثر بر روی انتقال یون می‌شود. تعداد AChR-های و طبیعت دار موجود در مبتلایان به این بیماری کاهش می‌یابد. مدل‌های تجربی میاستنی گراویس با ایمنی زایی در حیوانات با AChR و یا با تزریق آنها همراه با آنتی بادی‌های ضد آن، تولید شده‌اند.

در زنگنه بیماری ناشناخته می‌باشد. برخی آنتی ژن‌های محیطی دارای اپی‌توپ‌های مشابه انواع موجود در AChR هستند. یک آنتی بادی با آنتی ژن موکلونال موش صحرایی که در برابر AChRs تولید شده است، با دو پروتئین بدست آمده از باکتری *E. coli* به نام *EcA* و *EcB* که هر دو به پروتئین‌های عشاء با ۳۸ و ۵۵ کدون در یک دست دارند، قرار دارد. این موضوع مطرح نمی‌کند که بیماری احتمالاً در اثر تماس با پروتئین‌های *EcA* آغاز می‌شود. سرم افراد طبیعی و بیماران مبتلا به میاستنی گراویس حاوی آنتی بادی‌هایی بر علیه پروتئین‌های *E. coli* هستند.

برخی آنتی ژن‌های محیطی از منابع دیگر نیز با آنتی بادی‌های ضد AChRs تعامل می‌کند.

عده تیموس که در تولید آنتی بادی نقش دارد، در این بیماری درگیر می‌باشد. آنتی بادی‌هایی در عدد تیموس مبتلایان به میاستنی گراویس یافت شده‌اند که با AChRs و با آنتی ژن‌های محیطی تعامل می‌کنند. ارتباط بین آنتی ژن‌های محیطی، آنتی بادی‌های تیموسی ضد AChRs و شروع میاستنی گراویس نامشخص می‌باشد.

مبتلایان به میاستنی گراویس ممکن است ترکیبی از چندین درمان را دریافت کنند. پیریدوستیگمین بروماید مورد استفاده قرار گرفته است که به عنوان یک مهارکننده برگشت پذیر استیل کولین استراز (AChE) از سد حوسی-معری عبور نمی‌کند. مهار AChE در داخل سیناپس سبب افزایش بیه-عمر برای هیدرولیز استیل کولین می‌شود. نتیجه افزایش غلظت استیل کولین می‌باشد که سبب تحریک بیشتر AChR و افزایش انتقال پیام می‌شود. درمان‌های دیگر شامل داروهای فروشنده ایمنی، استروئیدها و ... می‌باشد. در صورتی که در این بیماری، علائم شدید می‌شود، درمان‌های ضد-ایدیوپات بر علیه آنتی بادی‌های AChR و با استفاده از سرم‌های غیرآنتی ژنیک کوچک می‌باشند که با اپی‌توپ‌های AChR برای اتصال به آنتی بادی‌های AChR رفتار می‌کنند.

1. Proteins obtained

کولین اساساً از رژیم غذایی مشتق می‌شود، هرچند، مقدری از آن حاصل بازحذف از اتصال سیدپسی با سایر منابع متابولیکی است (ص ۱۰۴۳). منبع اصلی استیل کوآ دیکربوکسیلاسیون پروتئین توسط پرووات دهیدروژاز در میوکندری‌ها می‌باشد. در نوزادان پیش سیدپسی از مکاپسم عبور استیل-کوآ از عرصه عشاء داخلی میتوکندری به صورت سترات (شکل ۱۱-۱۷) را سیدپد) استفاده می‌شود.

استیل کولین بعد از آزادسازی با گیرنده بیکوتینیک-استیل کولین موجود در عشاء پس-سیدپسی واکنش می‌کند (ارتباط بالایی ۲-۲۳). فعالیت استیل کولین توسط استیل کولین استراز خاتمه می‌یابد که آن را به اسنات و کولین هیدرولیز می‌کند (یک نگاه دقیق تر ۱-۲۳).

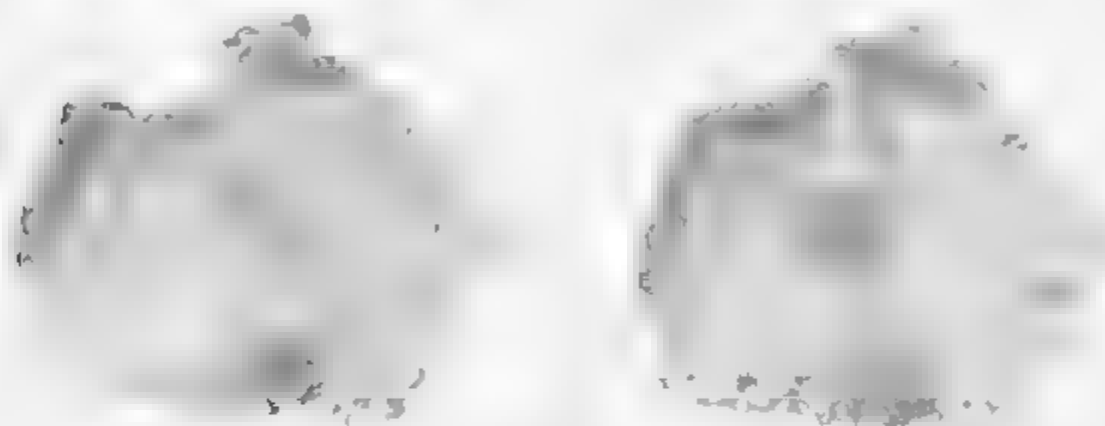


اسنات احتمالاً توسط بافت‌های دیگر برداشت و متابولیزه می‌گردد.

ساختمان استیل کولین استراز

در ساختمان استیل کولین استراز، گروه‌های آمینو و کربوکسیلیک در این پروتئین به گونه‌ای قرار می‌گیرند که در این تریاد، ز انتهای آمینو به انتهای کربوکسیلیک، نسبت به سرین پروتازهای نظیر تریپسین و کیموتریپسین، نسبت عکس دارند؛ به علاوه،

گروه‌های آمینو و کربوکسیلیک در این پروتئین به گونه‌ای قرار می‌گیرند که در این تریاد، ز انتهای آمینو به انتهای کربوکسیلیک، نسبت به سرین پروتازهای نظیر تریپسین و کیموتریپسین، نسبت عکس دارند؛ به علاوه،



شکل ۱۴-۲۳: تریاد کاتالیزوری استراز استیل کولین. Ser²⁰⁰ به رنگ قرمز، His³⁴⁰ به رنگ سیاه و Glu²⁰³ به رنگ سفید. سایر ریشه‌ها به رنگ خاکستری هستند.

کاتکول آمین‌ها

نوروترانسمیترهای کاتکول آمینی شامل دوپامین (۳،۴-دی هیدروکسی فیل اتانل آمین)، نوراپی-

نفرین، اپی نفرین و ادرنالین هستند. این آمین‌ها در غده‌های سیمپاتی و در غده‌های سیمپاتی

برداشت محدود به داخل نورون پیش سیناپسی توسط پروتئین‌های انتقالی اختصاصی

حائمه می‌یابد (یک نگاه دقیق‌تر ۲-۲۳). برای مثال، کوکائین به طور اختصاصی به گیرنده

دوپامین اتصال یافته و مانع برداشت محدود دوپامین می‌شود. در حضور کوکائین، دوپامین

در فضای خارج سلول تجمع می‌یابد و به گیرنده‌های دپاندو می‌بندد. این امر می‌تواند به

تغییرات مختلفی در فعالیت‌های عصبی منجر شود. به عنوان مثال، کوکائین می‌تواند به

تغییرات مختلفی در فعالیت‌های عصبی منجر شود. به عنوان مثال، کوکائین می‌تواند به

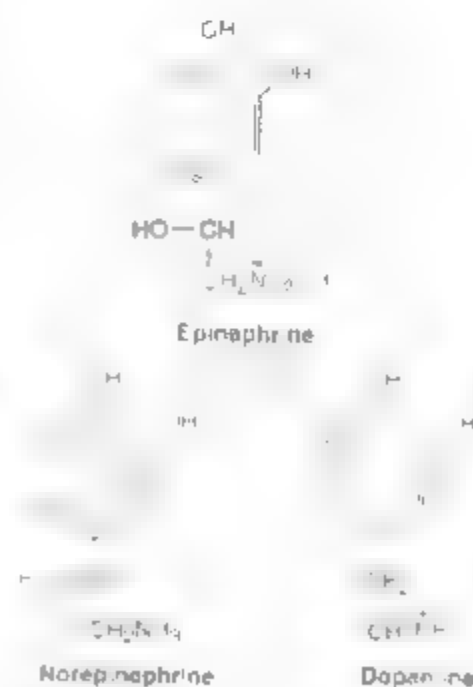
گردند: یکی کاتکول-۵-متیل ترانسفراز که انتقال یک گروه متیل را S-آدنوزیل متیوپن

یکی از گروه‌های OH فلی را کاتالیز می‌کند و دیگری متوآمین اکسیداز (شکل ۱۴-۲۳) که

در غده‌های سیمپاتی و در غده‌های سیمپاتی به گونه‌ای قرار می‌گیرد که در این تریاد،

گروه‌های آمینو و کربوکسیلیک در این پروتئین به گونه‌ای قرار می‌گیرند که در این تریاد،

گروه‌های آمینو و کربوکسیلیک در این پروتئین به گونه‌ای قرار می‌گیرند که در این تریاد،



نوروترانسمیترهای کاتکول آمینی

ساختمان LeuT-Desimpramine، مشابه‌ای از مکانیسم برداشت محدود نورونی دوپامین، اپی نفرین و سروتونین

و ترانس‌میت‌های سروتونین و کاتکول‌امین در میان انواعی هستند که فعالیت بها در محل سیناپس با برداشت به داخل نورون پیش سیناپسی خاتمه می‌یابد و این برداشت محدود از طریق بدل‌دهنده‌هایی انجام می‌شود که برای هر کدام از این نوروترانسمیترها اختصاصی است. عوامل فارماکولوژیکی و برخی دلووها دارای مصرف نابه‌جا، عموماً با مسدودسازی برداشت محدود نوروترانسمیترها، بر روی فعالیت آنها تأثیر می‌گذارند، به دلیل کمبود اطلاعات مکانیسمی در سطح مکتولی، مشخصات مربوط به نحوه عملکرد این عوامل به‌جوبی مشخص نیست

انتقال‌دهنده‌های مربوط به سروتونین (SERT)، نوراپی نفرین (NET)، و دوپامین (DAT)، اعصاب یک خانواده پروتئین‌ها هستند که شدت بالای

همولوژی با انتقال‌دهنده لوسینی باکتریایی (LeuT) دارند که ساختمان آن با وضوح ۲.۹ Å در کمپلکسی با دزیمپرامین، یک مهارکننده سه‌حلقه‌ای عملکرد LeuT، تعیین شده است. دریمپرامین به جایگاهی متفاوت از جایگاه مربوط به لوسین اتصال می‌یابد و اتصال آن به انتهای داخلی حفره خارج سلولی انتقال‌دهنده مانع تغییرات کونفورماسیونی می‌شود که درجه را برای انتقال لوسین بار می‌کند. این موضوع سبب این فرض شده است که مهارکننده‌های NET، SERT، و DAT ممکن است به طریق مشابهی عمل کنند. اطلاعات ساختمانی و اطلاعات دیگر در مقاله ذکر شده وجود دارد

دوپامین است و اسید ۲-متوکسی-۴-هیدروکسی متدلیک محصول انتهایی متابولیسم اپی نفرین و نور اپی نفرین می‌باشد.

۵- هیدروکسی تریپتامین

سروتونین از تریپتوفان مشتق می‌شود (ص ۵۳۱). همانند دوپامین، فعالیت این نوروترانسمیتر با برداشت مجدد توسط یک انتقال‌دهنده اختصاصی خاتمه می‌یابد. برخی انواع افسردگی‌ها همراه با مقادیر پایین سروتونین معز می‌باشند. عوامل ضدافسردگی ضد پاکسیل (پاروکستین-۱ هیدروکلراید)^۱، پروزاک (فلوکستین هیدروکلراید)^۲ و زولوفت (سرتالین هیدروکلراید)^۳ به‌طور اختصاصی مانع برداشت مجدد سروتونین می‌شوند. سروتونین در داخل نورون پیش سیناپسی ممکن است دوباره در داخل رزیکول‌های سیناپسی بسته‌بندی شده و یا توسط موآمین کسیداز به طریق اکسیداتیو به آلدنید مربوطه دآمینه شود (شکل ۱۵-۲۳). در ادامه این آلدنید توسط یک آلدنید دهیدروژناز به ۵-هیدروکسی آندول-۳-استات اکسیده می‌گردد.

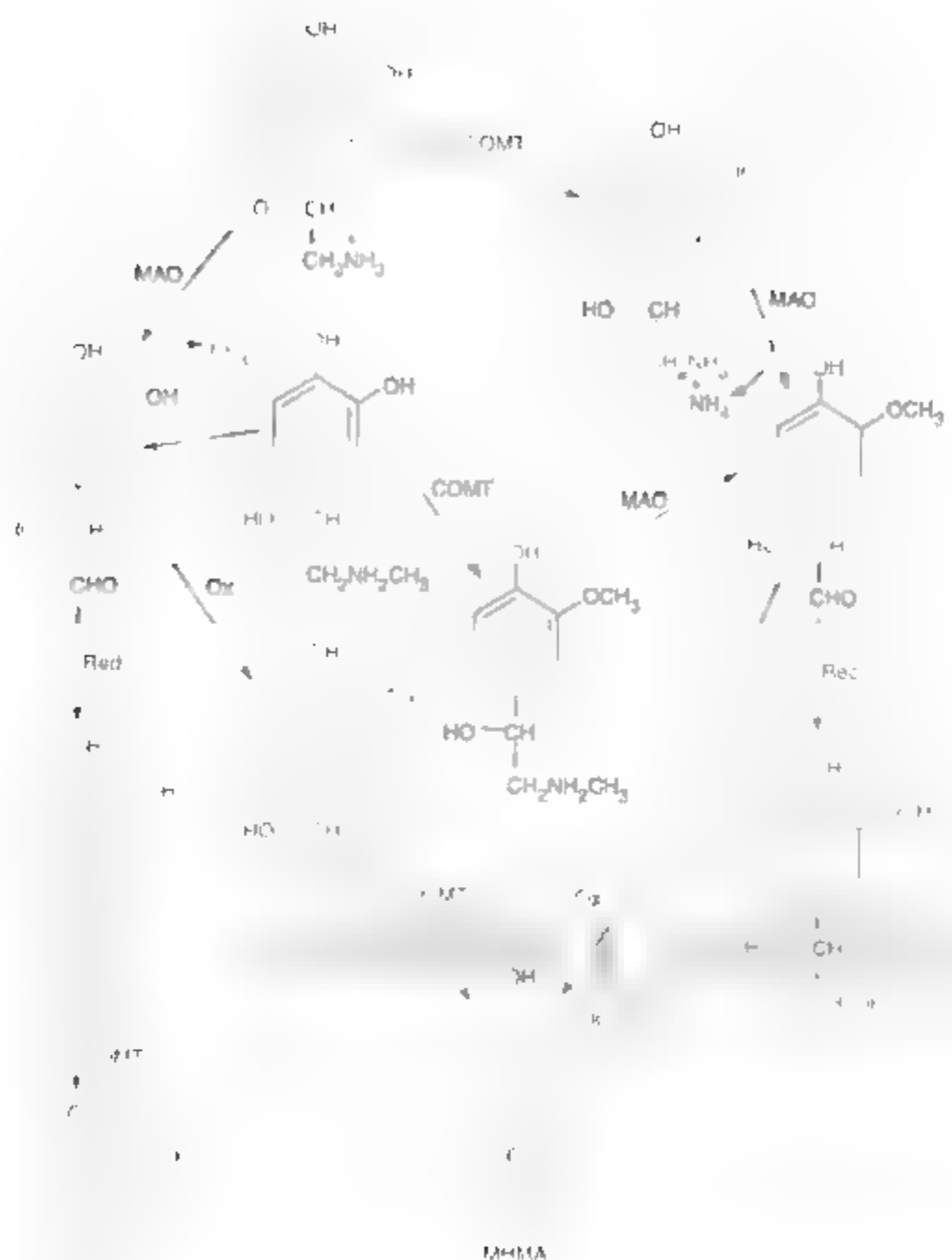
۶- آمینو بوتیرات (GABA)

۶-آمینو بوتیرات یک نوروترانسمیتر مهارتی است که از طریق واکنش‌هایی سنتز و تجزیه می‌شود که معمولاً تحت عنوان شنت GABA مورد اشاره قرار می‌گیرند. در بافت مغز، GABA و گلوتامات، یک نوروترانسمیتر تحریکی، ممکن است راه‌های متابولیکی مشترکی داشته باشند (شکل ۱۶-۲۳)؛ بعد از برداشت توسط آستروسیت‌ها، این دو نوروترانسمیتر

1 Paxil (paroxetine hydrochloride)

2 Prozac (fluoxetine hydrochloride)

3 Zolott (sertraline hydrochloride)



سکل ۱۴-۲۳ واکنش‌های تخریب کاتکول‌آمین‌ها
محجف‌ها COMT کاتکول-O-متیل‌ترانسفراز (بیار به S-
آدنوزیل‌متیوین دیرد)، MAO متوآمین‌اکسیداز، Ox
اکسیداسیون، و Red احیاء. محصول انهایی متابولسم
ایی نفرین و نورایی نفرین ترکیب ۳-موکسی-۴-هیدروکسی
متدلیک اسید (MHMA) است.

MHMA

به گلوآمین تبدیل می‌شوند که توسط نورون‌های پیش‌سیناپسی برداشت می‌گردد. در
نورون‌های تحرکی، گلوآمین به گلوآمات تبدیل و دوباره در وزیکول‌های سیناپسی
بسته‌بندی می‌شود. در نورون‌های مهارتی، گلوآمین به گلوآمات و سپس GABA تبدیل و
در وزیکول‌های سیناپسی بسته‌بندی می‌گردد.

احتمال سطح معزی پایین GABA در برخی متلایان به صرع مطرح شده است. اسید
والپوریک (اسید ۲-پروپیل‌پتانوئیک) می‌تواند از سد حوسی معزی عبور کرده و به میزان قابل
توجهی میزان GABA را افزایش دهد. مکانیسم عمل این افزایش نامشخص است. اسید والپوریک
اساساً در کبد به طریق گلوکوروئیداسیون و دفع ادراری گلوکوروئیدها یا β -اکسیداسیون
مینوکدربایی و اکسیداسیون توسط اریم‌های شبکه اندرپلاسمی، متابولیزه می‌شود

جدول ۲۳-۳ • پپتیدهای موجود در بافت مغز*

پپتید	ساختار
β -Endorphin	YGGEMTSEKSQTPLVT LFKNALIKNAYKKGE
Met-enkephalin	YGGEM
Leu-enkephalin	YGGEL
Somatostatin	AGCKNFFW CSTFTK
Luteinizing hormone-releasing hormone	p-EHWSYGLRPGNH ₂
Thyrotropin-releasing hormone	p-EHP-NH ₂
Substance P	RPKPEEFFGLM-NH ₂
Neurotensin	p-ELYENKPRRPYIL
Angiotensin I	DRVYIHPFHL
Angiotensin II	DRVYIHPF
Vasoactive intestinal peptide	HSDAVFTDNYTRLR- KEMAVKKYLNLSILN-NH ₂

* پپتیدهایی که قبل از ساختار آنها «p» آورده شده است، رتتهای آمینو پیروگوتامات دارند. و NH₂ در انتهای کربوکسیل نشانه یک آمید است.

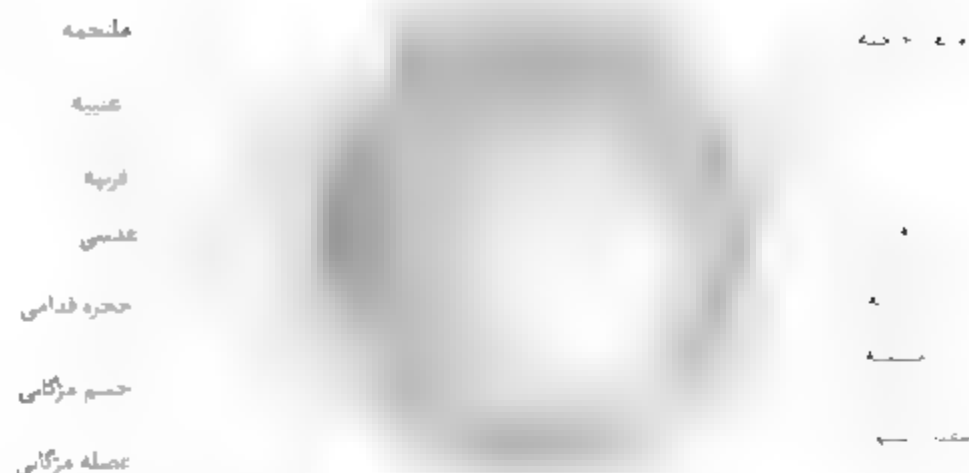
در بافت مغز را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که بت-اگمالین از ناحیه انتهایی β -ان ورفس مسبق می‌شود. سیدهای مسود و هر دو اسهال مسود و دیسپس بسیاری از ترانسپپتیدهای نوروپپتیدی تغییر یافته هستند.

۲-۲۳ • چشم: متابولیسم و بینایی

چشم، پنجره ما به دنیای خارجی، به ما این امکان را می‌دهد تا زیبایی‌های جهان را ببینیم. واضح‌ترین تصویر زمانی از میان یک پنجره یا عدسی دوربینی مشاهده می‌گردد که هیچ مانعی در این مسیر وجود نداشته باشد. پیدایش چشم همانند پیدایش یک عدسی شبنمی است. چشم حاوی بافت‌های ربندهای است که نیاز به تعدیه مداوم از طریق بکارگیری میرهای متابولیکی متداولی دارد که برای نیازهای بی‌همتای آن مناسب است. ساختمان‌های رنگدانه‌دار نظیر مینوکروم‌ها و میتوکندری‌ها با در برخی ساختمان‌ها وجود ندارند و با اینکه طوری آرایش یافته و توزیع شده‌اند که تداخلی با فریبدهایی ندارند. به علاوه، مغز یک سیستم صافی فوق‌العاده مؤثر را طراحی کرده است که تمامی اجزاء موجود در چشم نامرئی می‌کند که در غیر این صورت می‌توانستند منجر به اختلال در بینایی شوند. طرح شماتیک برش عرضی چشم در شکل ۱۷-۲۳ نشان داده شده است.

نور وارد چشم می‌شود؛ از میان قرنیه^۱، اتاقک قدامی^۲، حاوی مایع رالالیه^۳، عدسی‌ها و جسم رجاجیه^۴ حاوی مایع رجاجیه^۵ عبور کرده و نهایتاً بر روی شبکیه^۶ متمرکز می‌شود که

1 Cornea 2 Anterior chamber 3 Aqueous humor 4 Vitreous body 5 Vitreous humor 6 Retina



شکل ۱۷-۲۳ نمایش شماتیک یک برش از چشم جبهه.

حود حاوی دستگاه حس بیداری است. اشک قسمت خارجی قریبه را شسته، در حالی که قسمت داخلی توسط مایع رالایه شستشو می‌شود که یک مایع ایزوسموتیک حاوی املاح، الومین، گلوکز، گلوکز و اجزاء دیگری است. مایع رالایه مود عدایی را برای قریبه و عدسی فراهم نموده و محصولات انتهایی متابولیسم آنها را برداشت می‌کند. مایع رجاحیه یک توده زلاتی است که به حفظ شکل چشم کمک می‌کند، در حالی که به آن این امکان را می‌دهد تا قدری انحاء‌پذیر^۱ باقی بماند.

قریبه ATP را با متابولیسم هوازی به دست می‌آورد

چشم امتدادی از سیستم عصبی است و همانند بافت‌های دیگر سیستم عصبی مرکزی، سوخت متابولیکی اصلی آن گلوکز می‌باشد. قریبه یک بافت همگی نیست. اجزاء قریبه عبارتند از: (۱) اپی‌تلیوم قریبه‌ای قد می، (۲) عشاء بومن^۲، (۳) استروما (ماده پروپیا^۳) که متشکل از کلاژن نوع ۱ بوده و حدود ۹۰٪ صحامت قریبه را شامل می‌شود، (۴) عشاء دسمه^۴ و (۵) آندوتلیوم (اپی‌تلیوم قریبه‌ای حلقی). قریبه بافت شعاعی است که همانند عدسی، نور را منکسر می‌کند. شعاعیت قریبه تا حدودی به دلیل آرایش ملکول‌های کلاژن استروما می‌باشد. قریبه نسبت به آب و اکسیژن مود‌پذیر است. محتوای آب استرومای قریبه می‌بایست برای شعاعیت آن کنترل شود و این عمل توسط یک پمپ آب وابسته به ATP صورت می‌پذیرد. دلیل دیگر این شعاعیت، عدم وجود عروق خوئی در لایه اپی‌تلیال است. میران ریادی پروتئین VEGFR-3^۵ (گیرنده فاکتور رشد آندوتلیالی عروقی^۳) بر روی لایه اپی‌تلیالی فدایی وجود دارد. VEGFR-3 از طریق اتصال به یا حشی‌سازی فاکتورهای رشدی که برای تحریک رشد عروق خوئی تولید شده‌اند، مایع رشد عروق خوئی می‌شوند. قریبه ATP خود را از متابولیسم هوری گلوکز، شامل گلبکولیر و چرخه TCA، به دست می‌آورد. به دلیل استفاده مؤثر از پیرووات به طریق متابولیسم اکسیداتیو، لاکتات به میران

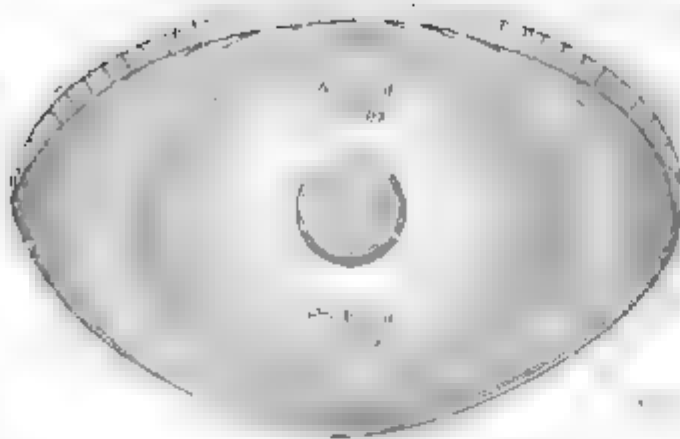
1 Pliable

4 Descemet's membrane

2 Bowman's membrane

5 Vascular endothelial growth factor receptor^۳

3 Substantia propria



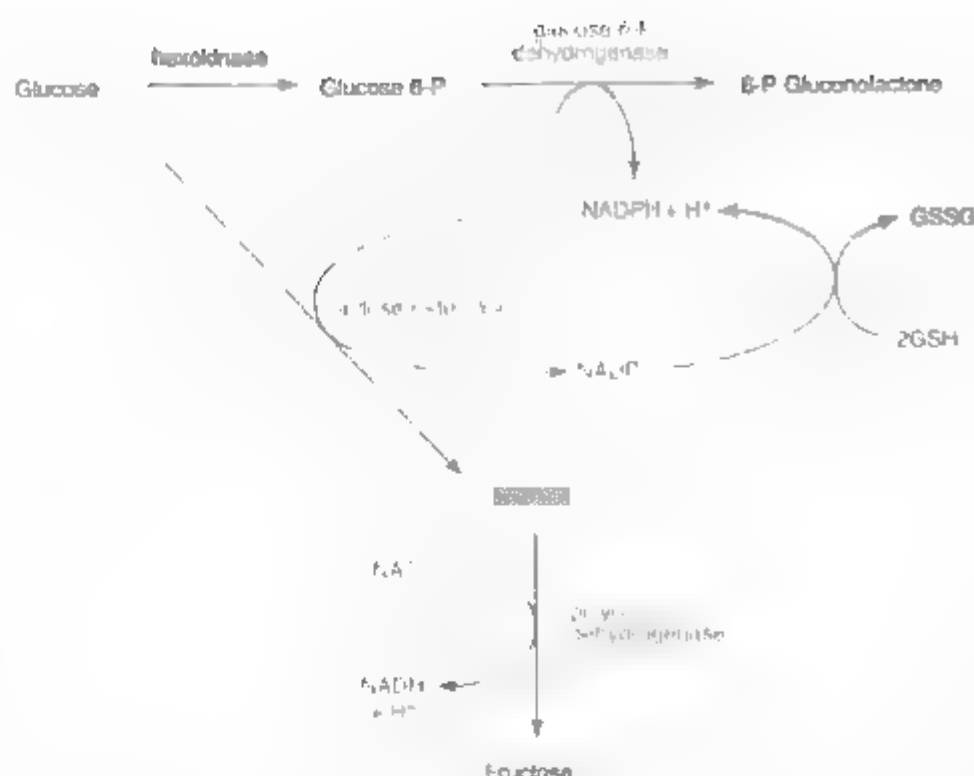
شکل ۱۸-۲۳ نمایش شماتیک یک برش از عدسی پستانداران.

جدول ۵-۲۳ تغییر در مسافت کانونی با افزایش سن

سن (سال)	قطر کانونی (mm)
۱۰	۲۸
۲۰	۴۴
۳۵	۹۸
۴۰	۲۰۲
۵۰	۲۴۰

در میانگین، در هر سال، حدود ۰.۰۳ mm تغییر در مسافت کانونی می‌شود. به ازای هر سال، از زمان تولد تا حدود ۸۰ سالگی، اندازه عدسی ممکن است سه برابر و ضخامت آن حدود ۱۲ برابر شود.

آب مروارید که تنها بیماری شناخته شده عدسی است، عاتی عدسی می‌باشد که ممکن است در شرایط بسیار متفاوتی به وجود آید. معمول ترین انواع آب مروارید عبارتند از: (۱) آب مروارید پیری که در مسافت کانونی بین ۲۰۰ تا ۲۴۰ mm تغییر می‌کند. این نوع آب مروارید عموماً در افراد مسن دیده می‌شود و به دلیل افزایش سن، تغییر در ترکیب شیمیایی عدسی و تجمع پروتئین‌های غیر محلول در آب (۲) آب مروارید دیابتی که نتیجه از دست رفتن کنترل اسمولاریتی عدسی به دلیل افزایش فعالیت آلدوز ردوکتاز و پلی‌آل (آلدوز) دهیدروژناز مسیر متابولیکی پلی‌آل می‌باشد. وقتی غلظت گلوکز موجود در عدسی بالا است، آلدوز ردوکتاز مقداری از آن را به سوربیتول تبدیل می‌کند (شکل ۱۹-۲۳) که ممکن است توسط پلی‌آل دهیدروژناز به فروکتوز تبدیل شود. در عدسی انسان، به خصوص بست فعالیت این دو آنزیم به سرعت تجمع سوربیتول می‌باشد زیرا سوربیتول توسط مسیرهای دیگر مصرف نمی‌شود و با سرعت نسبتاً پایینی به خارج عدسی انتشار می‌یابد. تجمع سوربیتول سبب افزایش اسمولاریتی عدسی می‌شود که بر روی سارماندهای ساختمانی کریستالین‌ها تأثیر گذاشته و سرعت تجمع و دناتوراسیون، تثبیتی را افزایش می‌دهد. در ناحیه‌ای که در آن چنین اتفاقی رخ می‌دهد، خصوصیات نور افراشی می‌یابد که مشخصه آب مروارید می‌باشد به طور طبیعی، تولید سوربیتول مشکلی نیست، زیرا K_m آلدوز ردوکتاز برای گلوکز حدود ۲۰۰ mM می‌باشد و سوربیتول بسیار کمی تولید می‌شود. در دیابت که در آن غلظت گلوکز موجود در گردش خون بالا است، فعالیت این آنزیم می‌تواند قابل توجه باشد. سالانه میلیون‌ها نفر در سرتاسر جهان به آب مروارید مبتلا می‌شوند و به خصوص در مورد نوع پیری، درمان یا معیار پیشگیرانه شناخته شده‌ای



شکل ۱۹-۲۳ ارتباطات متقابل متابولیسم عدسی.

وجود ندارد. معمول‌ترین درمان، جایگزینی عدسی است که یک عمل جراحی معمول در بسیاری از کشورها می‌باشد. یکی از عوارض جانبی آب مروارید و درمان جراحی آن می‌تواند به مسدود شدن که با دست عت سوم با مژه ریزد، اختصاص دارد. این افراد که پس از جراحی در سیستم‌های است که با عمل آب مروارید و حمله‌ها و ریزش‌های بدناشده و تولید آب مروارید وجود دارد.

شبکیه ATP را به طریق گلیکولیز بی‌هوازی تولید می‌کند

همانند عدسی، شبکیه وابستگی شدیدی به گلیکولیز بی‌هوازی جهت تولید ATP دارد. برخلاف عدسی، شبکیه یک بافت عروقی است. در مرکز شبکیه ماکولا و در وسط ماکولا لکه زرد قرار دارد که یک ناحیه مقعر حاوی تنها سلول‌های مخروطی است. این ناحیه‌ای است که بیشترین دقت بینایی را دارد (ارتباط بالایی ۴-۲۳). میتوکندری‌ها در سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی شبکیه وجود دارند، ولی در قطعات خارجی وجود ندارند که محل قرقرگیری رنگدانه‌های بینایی هستند.

تبدیل پیام بینایی مستلزم حوادث فتوشیمیایی، بیوشیمیایی و الکتریکی است

شکل ۲۰۵-۲۳ یک میکروگراف الکترونی و طرحی از غشاء شبکیه را نشان می‌دهد. نور وارد چشم شده و وقتی به غشاء شبکیه می‌رسد، از فیبرهای عصب بینایی، نورون‌های گانگلیونی، نورون‌های دوقطبی و هسته‌های مربوط به سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی عبور کرده تا



دژراسیون مدولا و ازدست رفتن بینایی

بسیاری از بیماری‌ها بر روی بینایی چشم تأثیر می‌گذارند، ولی هیچ کدام مستقیم و بی‌واسطه بینایی مستقیم را ندارند. جدی‌ترین بیماری‌های چشمی آنهایی هستند که منجر به کوری می‌شوند. آب سیاه شدیدترین مورد است و اغلب همراه با دیابت قندی می‌باشد که شناخت نسبتاً خوبی از بیوشیمی آن وجود دارد. آب سیاه قابل درمان است و لزومی ندارد که نتیجه آن کوری باشد.

دژراسیون ماکولا منجر به کوری می‌شود و درمانی ندارد. ماکولا یک ناحیه حلقوی از شبکه است که وسط آن مرکز لکه زرد قرار دارد؛ این ناحیه حاوی بیشترین تعداد سلول مخروطی است و بیشترین دقت بینایی را دارد. دژراسیون وابسته به سن ماکولا (AMD) ممکن است از علل ایجاد کوری در افراد بالای ۵۰ سال باشد و به دو صورت خشک و مرطوب دیده می‌شود. شکل خشک به تدریج با گذشت زمان به وجود می‌آید، در

این نوع، سلول‌های رتینا به تدریج از بین می‌روند و در نهایت منجر به کوری می‌شود. در نوع مرطوب، سلول‌های رتینا به سرعت از بین می‌روند و منجر به کوری می‌شود.

در حال حاضر درمان تحت بررسی دژراسیون غیرعروقی وابسته به سن ماکولا، رانی بی‌روماب^۱ داخل رجاحیه می‌باشد. رانی بی‌روماب یک قطعه آنتی بادی مونوکلونال انسانی شده است که VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۲) را مهار می‌کند (ص. ۱۲۰۷). در سال ۲۰۰۶، یک کارآزمایی سه هاری نشان داد که این درمان تا حدودی مؤثر است. درمان دیگر مستقیم استفاده از siRNA در مهار بیان ژن VEGF می‌باشد. VEGF باعث تسریع در رشد و زیکول خوبی اضافی در پشت شبکه می‌شود. این وریکول‌های

عروق خونی دچار نشت شده و موجب کوری می‌شوند. درمان siRNA کاملاً در بهبودی AMD مؤثر بوده است. این اولین درمان siRNA می‌باشد که به بیماران در کارآزمایی‌های بالینی داده شده است. لد پیشرفت‌های انجام شده در تحقیقات علوم پایه و پزشکی در جهت آشکارسازی راه‌های بهتر درمان و احتمالاً پیشگیری از شروع AMD ادامه دارید.

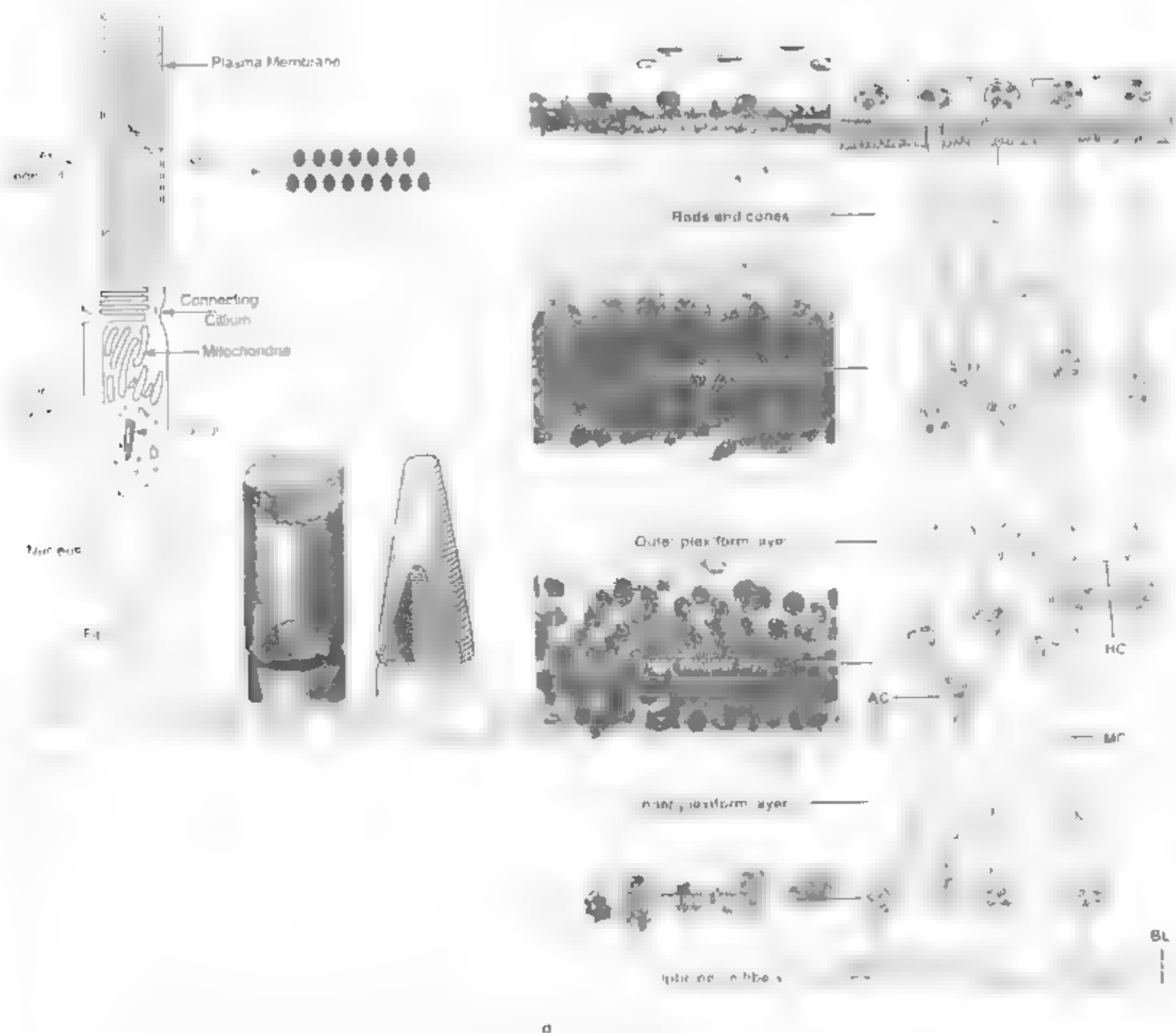
احتمال دارد پارگی عروق خونی که جزئیات ماکولا را تیره نموده و سبب کوری سریع می‌شود، موقتی باشد. موارد متعددی از ناپینایی ناگهانی مرتبط با فعالیت جنسی، و نه مرتبط با بیماری با انتقال جنسی، گزارش شده است. بینایی یک چشم طی یک فعالیت جنسی شدیداً محرک از دست رفته است، ولی در اغلب موارد چند روز بعد گزشت شده است. کوری به دلیل پارگی عروق خوبی در ناحیه ماکولا بوده است. اکثر بیماران تمایلی ندارند تا به چشم پزشک خود بگویند در هنگامی که برای اولین بار بینایی خود را از دست دادند، سرگرم چه کاری بوده‌اند. چهار بیمار با جذب خون بینایی خود را دوباره به دست آوردند. یک مرد، خون به خانه نجاته و قطع خونریزی در ماکولا کرد. یک زن، خونریزی در ماکولا را با استفاده از لیزر درمان کرد. این موارد نشان می‌دهد که بینایی می‌تواند به سرعت بهبود یابد. در حالی که در موارد دیگر، بینایی به تدریج بهبود می‌یابد. این موضوع معنی دیگری به این عبارت بدهد که «عشق کوری است».

1 Age related macula degeneration

2 Ran. bimuman

3. Vascular endothelial growth factor

به قطعه خارجی سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی برسد که از آنجا فرایند هدایت پیام آغاز می‌گردد. نوک سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی به داخل لایه اپی‌تلیال رنگدانه‌دار شبکه بعد کرده است. لایه اپی‌تلیال رنگدانه‌دار شبکه در فار چرخش مجدد توانی - به سبب - رتینال چرخه بینایی نقش دارد و همچنین نور اضافی را جذب و مانع انعکاس به عقب به داخل سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی می‌شود. این فرایند باعث تسریع انتقال نور می‌شود. تصاویر شوند (ارتباط بالینی ۵-۲۳)، مشیمیه^۱ در پشت شبکه قرار دارد و حاوی عروق خونی است که مواد غذایی شبکه را فراهم می‌کنند.



شکل ۲۰-۲۳ لایه‌های غشاء شبکه‌ای انسان. (a) میکروگراف الکترونی و نمایش شماتیک سلول‌های شبکه‌ای. بوک سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی در داخل این لایه‌ها رنگدانه‌دار لایه خارجی فرو رفته‌اند. سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی اتصالات سیناپسی با بسیاری از نورون‌های دوقطبی ایجاد می‌کنند که خود سیناپس‌هایی را با سلول‌های موجود در لایه گانگلیونی به وجود می‌آورند. سلول‌های موجود در این لایه آکسون‌هایی را از طریق عصب بینایی به مغز ارسال می‌کنند. تعاملات سیناپسی سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی با تعداد زیادی از نورون‌ها، برای یکپارچه‌سازی اطلاعات مهم هستند. مخلفه‌ها HC سلول‌های افقی، AC، سلول آمکریس، MC، سلول مور، و BL لامبای پایه (b) حرزیت ساختاری

سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی که ارتباط دیسک‌ها با غشاء پلاسمایی را نشان می‌دهد. نقاط موجود در داخل دیسک در سلول استوانه‌ای و در دیباگرام بزرگ‌شده اشاره به رودوپسین دارند (شکل ۲۱-۲۳) که در داخل غشاء دیسک فرو رفته‌اند. همین ارتباط بین سلول‌های مخروطی و رنگدانه‌های رنگی وجود دارد. عدد مجاور تصویر گوشه استوانه و مخروطی، نواحی ساختمانی آرایش‌های دیسکی را نشان می‌دهد. عدد ۱ مربوط به دیسکی در سلول‌های استوانه‌ای است که آزاد و سایر بوده و اتصال مستقیمی به غشاء پلاسمایی ندارند. عدد ۲ ناشی از غشاء خارجی سلول را نشان می‌دهد که در هر دو سلول استوانه‌ای و مخروطی با دیسک پیوسته است. و عدد ۳ مرکز متصل‌کننده هر دو سلول استوانه‌ای و مخروطی است.



بیماری نیمن-پیک و رتینیت پیگمنتوزا

چندین بافتخاری سیستم عصبی مرکزی وجود دارند که همراه با گروه نیمن-پیک بیماری‌هایی هستند که می‌توانند با تغییرات بسببی نمایان شوند. برخی از اینها به صورت ماکولای غیرطبیعی و تغییر رنگ خاکستری و ایجاد رنگدانه گرانولی یا ماتی‌های گرانولی در اطراف لکه زرد مشاهده شوند.

بیماری نیمن-پیک حاد نوع ۱ (OMIM ۲۵۷۲۲۰)، لیپیدوز همراه با کمبود اسفنگومیلیسار و ذخیره اولیه اسفنگومیلین، ممکن است یک لکه قرمز آلبومینی را در شبکیه تا ۵۰٪ این بیماران نشان دهد. هاله ماکولا^۱ اشاره به ماتی‌های کریستالوئیدی دارد که در برخی بیماران مبتلا به بیماری تحت حاد نوع ۱ دیده می‌شود. قطر این هاله‌ها از لبه خارجی بربر نصف دیسک

بوده و در سرتاسر لایه‌های مختلف شبکیه متفرق می‌باشند. این هاله‌ها تداخلی با بینایی ایجاد نمی‌کند.

یک دختر ۱۱ ساله مبتلا به بیماری نوع ۱، درگیری وسیع‌تر چشمی را داشت. ذخایر اسفنگومیلین در کراتوسیت‌های قریبه، عدسی، سلول‌های گانگلیونی شبکیه، اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار، مجرای قریبه‌ای و استروسیت‌های فیبری عصب بینایی وجود داشت.

لذا رتینیت پیگمنتوزا (التهاب شبکیه رنگدانه‌دار) نیز ممکن است اثر ثانویه بیوشیمی غیرطبیعی مرتبط با بیماری نیمن-پیک باشد.

1 Macula halo

چشم را می‌توان با یک دوربین ویدئویی مقایسه نمود که تصویر را جمع‌آوری نموده و آنها را به موج‌های الکتریکی تبدیل و بر روی نوار مغناطیسی ضبط می‌کند که با رمزگشایی اطلاعات روی نوار، قابل مشاهده می‌گردد. چشم با انداختن تصویر بر روی شبکیه، بر روی تصویر ممبر-می شود. مجموعه‌ای از حولات شروع می‌شود که پس از فوئوس می‌رسد و در ادامه پیام توسط رخدادهای بیوشیمیایی تقویت شده و بالاخره امواج الکتریکی به مغز ارسال می‌شوند که در اینجا دوباره تصویر مغز بازسازی می‌شود-«چشم ذهن»^۱. برای سنجش فرایند رخداد اولیه از طریق مجموعه‌ای از واکنش‌های بیوشیمیایی، از یک رخداد فیزیکی به یک رخداد الکتریکی و نهایتاً شناسایی هوشیارانه وجود یک شیء در محیط خارج بدن، تغییر پیدا می‌کند.

فوتون‌ها (نور) توسط گیرنده‌های نوری موجود در قطعات خارجی سلول‌های استوانه‌ای یا مخروطی جذب می‌شود که در این محل سبب اپرومیزاسیون رنگدانه بینایی، یعنی رتینال، از شکل ۱۱-میس به شکل همه-ترانس می‌گردد. این اپرومیزاسیون منجر به یک مسیر کوئینون-مسیونی در بخش پروتئینی کمپلکس شده و بر روی پتانسیل عشاء در حالت استراحت تأثیر گذاشته و سبب انتقال پیام الکتریکی از طریق عصب بینایی به مغز می‌شود.

سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی، سلول‌های گیرنده نوری هستند. سلول‌های گیرنده نوری^۲ چشم شامل سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی هستند (شکل ۲۰b-۲۳). هر کدام از این سلول‌ها دیسک‌های پهن حاوی یک رنگدانه دارند که خود متشکل از یک پروتئین و گروه پروستتیک ۱۱-میس-رتینال است. این رنگدانه در سلول‌های

1 Mind's eye

2 Photoreceptor cells

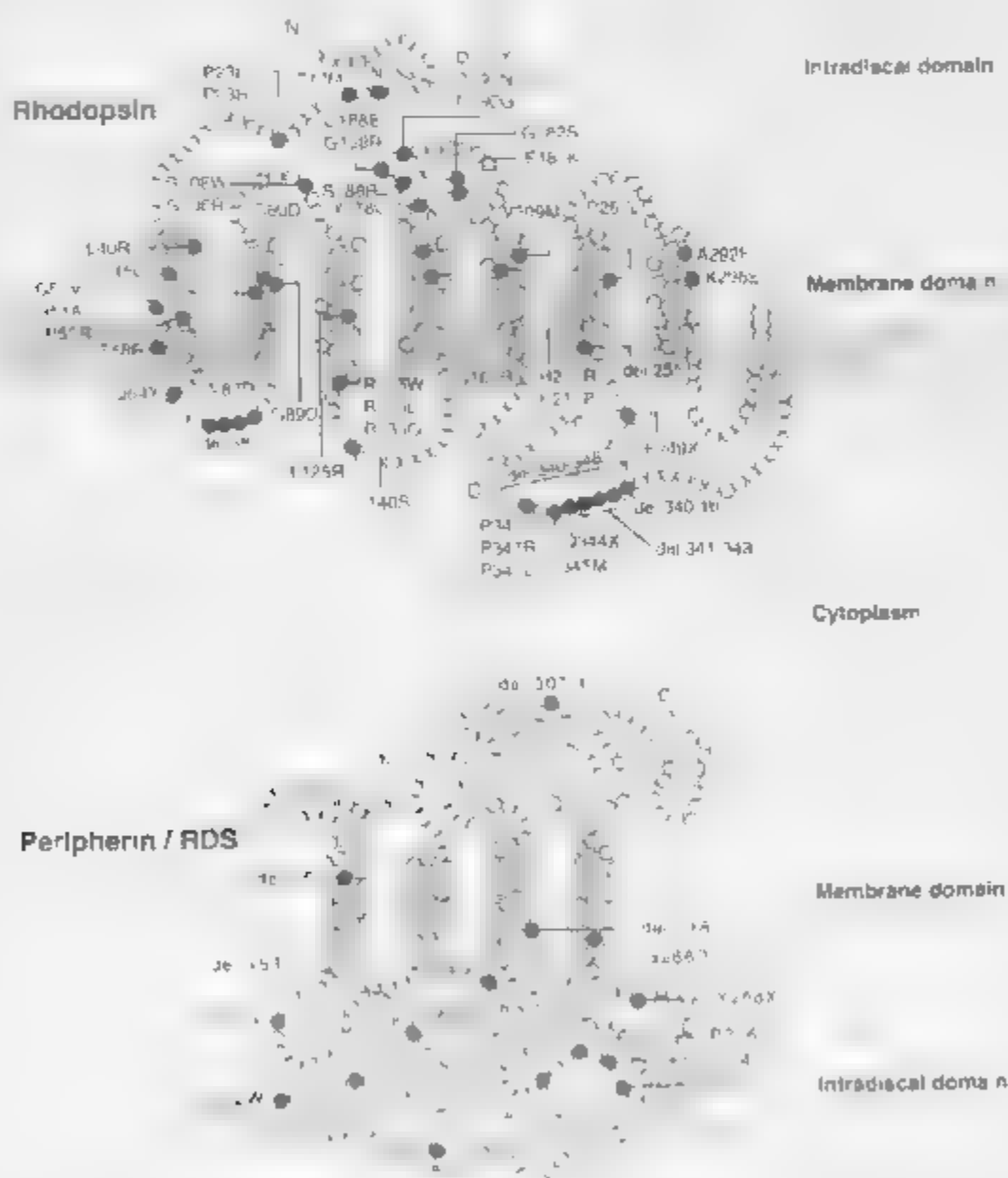
رتینیت پیگمنتوزای حاصل از جهش در ژن پری فرین

رتینیت پیگمنتوزا^۱ (RP) (OMIM ۲۶۸۰۰۰) یک حالت مرتبط با کاهش بینایی شبانه و محیطی است که پیشرفت آهسته‌ای دارد. این حالت گروه ناهمگی از بیماری‌ها با منشاء ژنتیکی و بالینی متفاوت هستند؛ موارد متعددی با متابولیسم غیرطبیعی لیپید ارتباط دارند. این بیماری حدود ۱.۵ میلیون نفر را در سرتاسر جهان مبتلا نموده است. به صورت اتوزومال غالب، معنوب یا وابسته به X به ارث می‌رسد. RP با جهش‌هایی در بخش پروتئینی

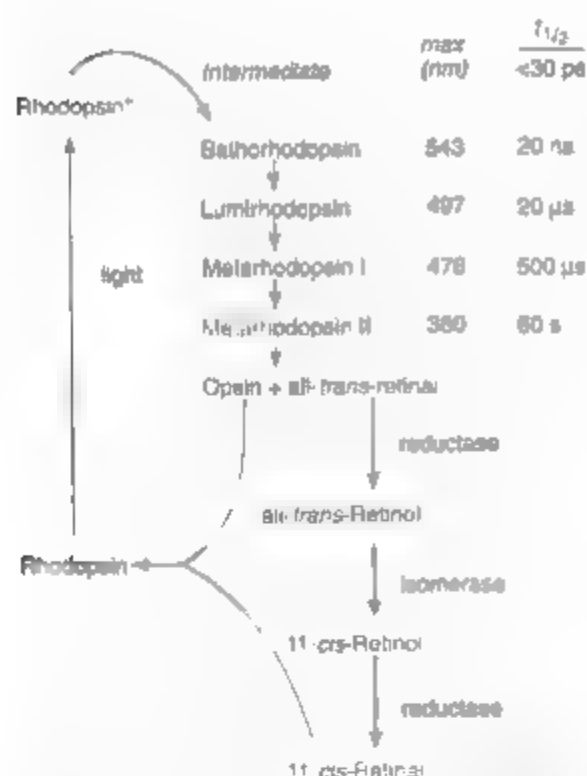
رودوپسین و یک پروتئین مرتبط، پری فرین^۲ RDS/، همراه بوده است که هر دو پروتئین‌های داخلی غشاء هستند. پری فرین متشکل از ۳۴۴ ریشه اسید آمینه است و در لبه ناحیه غشاء دیسک قرار دارد. مدل‌های ساختمانی این دو پروتئین در شکل زیر نشان داده شده‌اند. حلقه‌های پرشده و بقیه علائم، ریشه‌ها یا نواحی را نشان می‌دهند که با RP یا دژنراسیون‌های دیگر شبکه در ارتباط بوده‌اند.

1. Retinitis pigmentosa
3. Retinal degeneration show

2. Peripherin



نمایش شماتیک مدل‌های ساختمانی برای رودوپسین (بالا) و پری فرین/ RDS/ (تخریب رتینالی آهسته) (پایین). موقعیت جهش‌ها در ریشه‌های اسید آمینه‌ای که با RP و یا سایر دژنراسیون‌های جدا می‌شوند به صورت دایره‌های توپر نشان داده شده‌اند.

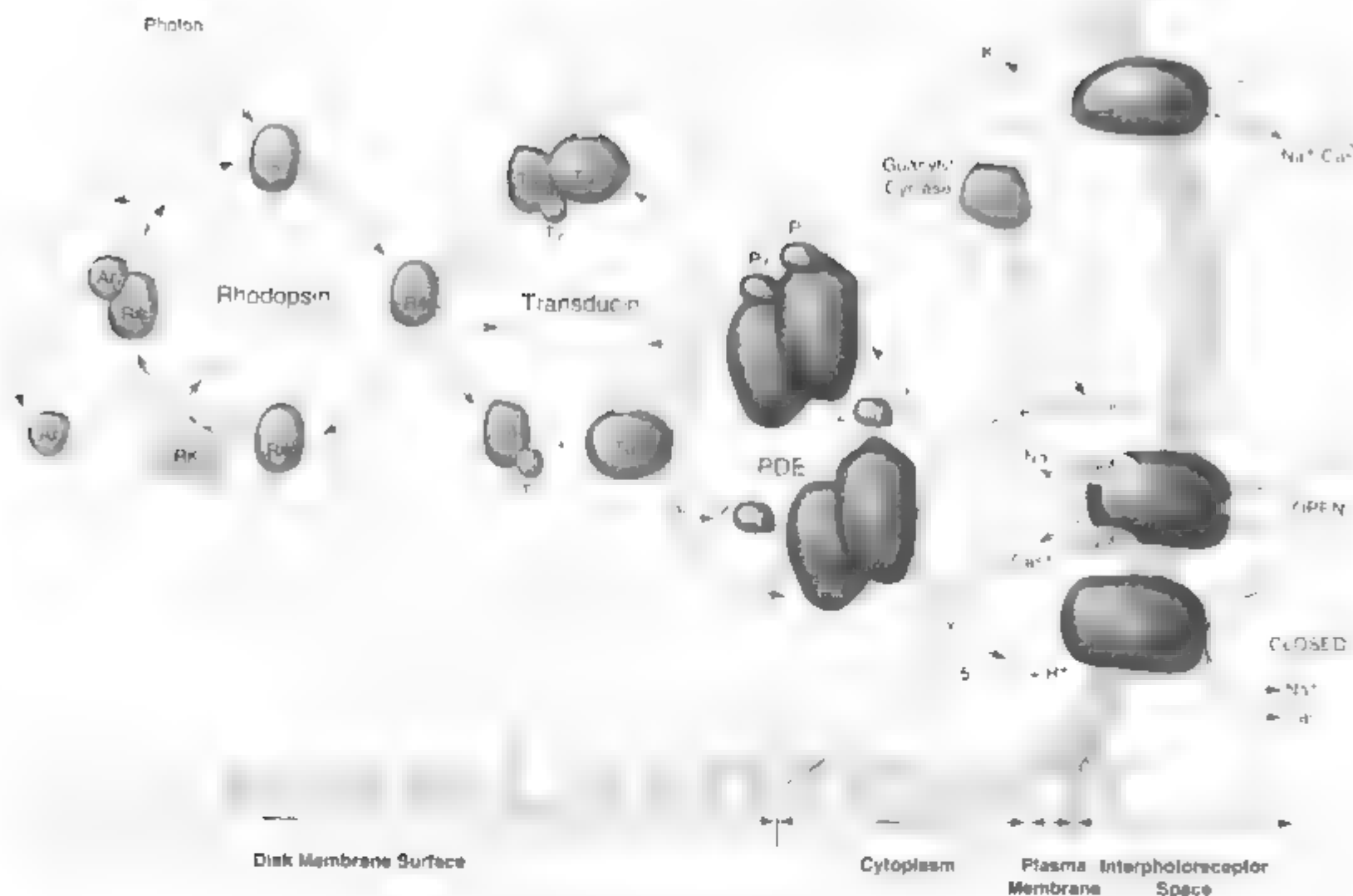


شکل ۲۳-۲۵ تغییرات کونفورماسیونی رودوپسین بعد از فعال‌سازی نوری که منجر به تولید متارودوپسین II، رودوپسین فعال، می‌شود.



شکل ۲۳-۲۶ انتقال و متابولیسم ۱۱-سیس و همه-ترانس-رتینال در داخل اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار.

شده است (ارتباط با بانی ۷-۲۳ را نیز ببینید). حوادث مشابهی در سلول‌های مخروطی رخ می‌دهد که سه پروتئین مربوط به رنگدانه‌های قرمز، سبز و آبی را دارند. در ارتباط با حوادث تبدیل‌کننده انرژی نورانی به امواج عصبی، سه چرخه بیوشیمیایی مرتبط با یکدیگر وجود دارد (شکل ۲۳-۲۷) این چرخه‌ها به ترتیب واکنش‌های رودوپسین، ترانس‌دومین و فسفودی‌استراز را تشریح می‌کنند. نتیجه حاصلی هیپرپولاریزاسیون غشاء پلاسمایی سلول‌های استوانه‌ای (یا مخروطی) از mV ۳۰- تا حدود mV ۳۵- می‌باشد.



شکل ۲۷-۲۳ آنباز واکنش‌های بیوشیمیایی درگیر در چرخه بینایی.

می‌شوند. GMP حلقوی (cGMP) سگ‌گذاری است که مسئول باز نگه‌داشتن برخی کانال‌های Na^+ می‌باشد که به طریق وابسته به غلظت، به شکلی که از نظر کینتیک پویاست، به آنها اتصال می‌یابد. حدود ۱۰۰ میلیون cGMP در روی غشای سلول‌های ستونی و مخروطی تأثیر می‌گذارد، بر روی تعداد کانال‌های Na^+ باز، غلظت Na^+ در داخل این سلول‌ها و بنابراین پتانسیل غشایی نیز تأثیر می‌گذارد (شکل ۲۷-۲۳).

رودوپسین فعال (R^*)، تحت عنوان متارودوپسین II کمپلکس را با ترانس دوسین ایجاد می‌کند. ترانس دوسین یک پروتئین G تریمری کلاسیک است که به طریقی عمل می‌کند که بسیار شبیه به آن چیزی است که در صفحه ۷۰۸ شرح داده شد. در کمپلکس R^* - ترانس دوسین ($\text{T}_{\alpha\beta\gamma} - \text{R}^*$)، ترانس دوسین متحمل یک تغییر کونفورماسیونی می‌شود که تعویض GDP متصل به آن با GTP را تسهیل می‌کند. با انجام این تعویض، زیرواحد α (T_{α}) از زیرواحدهای β, γ جدا می‌شود. T_{α} فسفودی استراز (PDE) را فعال می‌کند که خود سبب هیدرولیز cGMP به GMP ۵' می‌شود. به این ترتیب کاهش غلظت cGMP سبب کاهش میزان cGMP موجود برای اتصال به کانال‌های Na^+ شده و در نتیجه تعداد

کانال‌های باز Na^+ را کاهش می‌دهد. جریان Na^+ به داخل سلول کاهش می‌یابد، ولی جریان خروجی Na^+ تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد، در نتیجه کاهش غلظت Na^+ داخل سلولی منجر به منفی‌تر شدن پتانسیل غشایی، یعنی هیپرپولاریزاسیون، می‌شود.

شکل ۲۷-۲۳ دو مورد از این کانال‌ها را در غشاء پلاسمایی نشان می‌دهد که یکی از آنها متصل به cGMP و باز می‌باشد. کانال دیگر اتصال به cGMP نداشته و بسته است. با این مکانیسم، غلظت Na^+ موجود در سلول مستقیماً با غلظت cGMP و بالعکس، همچنین با پتانسیل غشایی مرتبط می‌شود.

PDE موجود در سلول‌های استوانه‌ای یک پروتئین هتروترامری متشکل از یکی از هر دو زیرواحد کاتالیتیک α و β و همچنین دو زیرواحد تنظیمی γ می‌باشد. $\text{GTP} - \text{T}_\alpha$ کمپلکس را با زیرواحدهای γ انزیم PDE برقرار نموده و سبب جدایی کمپلکس زیرواحد دیمری α, β می‌شود که فعالیت کاتالیتیکی دارد. $\text{GTP} - \text{T}_\alpha$ فعالیت GTPase دارد و GTP را به GDP و فسفات معدنی (P_i) هیدرولیز می‌کند. این رخداد سبب جدایی $\text{GDP} - \text{T}_\alpha$ از زیرواحدهای تنظیمی γ انزیم PDE شده و به آنها اجازه می‌دهد تا دوباره به زیرواحدهای کاتالیتیک اتصال یافته و ساختمان α, β, γ را تشکیل دهند که شکل غیرفعال PDE است. فسفات معدنی P_i نیز به سبب جدایی $\text{GDP} - \text{T}_\alpha$ از زیرواحدهای تنظیمی γ می‌دهد. پس از جدایی کمپلکس $\text{GDP} - \text{T}_\alpha$ از زیرواحدهای تنظیمی γ ، این کمپلکس به سبب جدایی از زیرواحدهای تنظیمی γ به سبب جدایی از زیرواحدهای تنظیمی γ می‌دهد. پس از جدایی کمپلکس $\text{GDP} - \text{T}_\alpha$ از زیرواحدهای تنظیمی γ ، این کمپلکس به سبب جدایی از زیرواحدهای تنظیمی γ می‌دهد. پس از جدایی کمپلکس $\text{GDP} - \text{T}_\alpha$ از زیرواحدهای تنظیمی γ ، این کمپلکس به سبب جدایی از زیرواحدهای تنظیمی γ می‌دهد.

غلظت cGMP تحت تنظیم Ca^{2+} داخل سلولی قرار دارد. Ca^{2+} در تاریکی از طریق کانال‌های سدیمی وارد سلول‌های استوانه‌ای شده و غلظت آن را تا دامنه ۵۰۰ nM افزایش می‌دهد. در این غلظت‌ها، فعالیت گوانیلات سیکلاز پایین است. وقتی کانال‌های سدیمی بسته هستند، ورود Ca^{2+} مهار می‌شود، ولی خروج Ca^{2+} توسط تعویض‌کننده سدیم/کسیم-پتاسیم تغییر نمی‌کند (کمپلکس بالایی غشاء پلاسمایی در شکل ۲۷-۲۳). این کاهش غلظت Ca^{2+} داخل سلولی منجر به فعال‌سازی گوانیلات سیکلاز و افزایش تولید cGMP از GTP می‌شود. سنتز مجدد cGMP و هیدرولیز GTP در کمپلکس $\text{GTP} - \text{T}_\alpha$ بخش‌های مهمی را در توقف واکنش‌های چرخه بیسی می‌دارند.

غیرفعال‌سازی رودوپسین فعال شده R^* نیز به توقف این آشار حوادث مهم است. رودوپسین فعال شده R^* توسط یک رودوپسین کیناز وابسته به ATP فسفریله می‌شود (شکل ۲۷-۲۳). $R^* - \text{Pi}$ تمایل بالایی برای اتصال به پروتئین سیتوزولی ارستین دارد. کمپلکس $\text{arrestin} - R^* - \text{Pi}$ دیگر نمی‌تواند با ترانس دوسین تعامل کند. کینتیک اتصال ارستین به رودوپسین فسفریله فعال شده انقدر سریع است که در داخل بدن آشار واکنش‌ها را متوقف می‌سازد. وقتی رودوپسین دوباره تولید شد، این چرخه می‌تواند دوباره توسط فوتون‌های نور شروع شود.

جدول ۶-۲۳ • پروتئین‌های اصلی درگیر در آیشار تبدیل پیام نور

ظلمات	جرم مولکولی	میتو پلاسمی	ارتباط با هشا	پروتئین
-	۳۹	(kDa)	داخلی	رودوپسین
۵۰۰	۸۰	(kDa)	محیطی یا محلول	ترانس دوسیس ($\alpha + \beta + \gamma$)
۱۵۰	۲۰۰	(kDa)	محیطی	فسفودی استراز
۵	۶۵	(kDa)	محلول	رودوپسین کیناز
۵۰۰	۴۸	(kDa)	محلول	رین
۴	۱۱۲	(kDa)	متصل به اسکلت سلولی	که-۳-کد
۴	۶۶	(kDa)	داخلی	کد-۵-کد

احتمال دارد رخدادهای جهش در هر کدام از این پروتئین‌های اصلی درگیر در چرخه بینایی وجود دارد که بعضی از آنها در جدول ۶-۲۳ فهرست شده‌اند و نتیجه آنها اختلال در بینایی است (ارتباط بالینی ۷-۲۳).

دید رنگی از سلول‌های مخروطی مستند می‌گردد. در چرخه بینایی، نور به سلول‌های مخروطی می‌رسد که در این سلول‌ها، رنگ‌ها در طیف تصاویر زندگی، زیبایی دیگری را در عجب جهان و زیبایی زندگی، حتی در توانایی تمایز یافت‌هایی که به طریق بافت‌شناسی رنگ‌آمیزی شده‌اند، به وجود می‌آورد. توانایی انسان در تمایز رنگ‌ها در بخش نسبتاً کوچکی از سیستم بینایی، یعنی سلول‌های مخروطی، قرار دارد. در مقایسه با تعداد سلول‌های استوانه‌ای (۱۲۰ میلیون) تعداد سلول‌های مخروطی موجود در چشم انسان (۶ تا ۷ میلیون) کم می‌باشد. برخی حیوانات (برای مثال، مگ) تعداد کمتری و برخی دیگر (برای مثال، پرندگان) تعداد بسیار بیشتری سلول مخروطی دارند.

مکانیسم تحریک سلول‌های مخروطی توسط نور همانند این مکانیسم در سلول‌های استوانه‌ای است. در تمامی حالات، رخداد ابتدایی ایزومریزاسیون ۱۱-سیس-رتینال به واسطه نور می‌باشد. سه نوع سلول مخروطی وجود دارد که براساس داشتن رنگدانه‌های بی، سبز یا قرمز تعریف می‌شوند (شکل ۲۳b-۲۳). در نوشتجات پرشکی به اینها به ترتیب اسپین‌های اختصاصی طول موج‌های کوتاه (S)، متوسط (M) و بلند (L) می‌گویند. هر سه نوع سلول مخروطی در هر یک از سه نوع سلول مخروطی قرار دارند. به این معنی است که به آنها ۱۱-سیس-رتینال اتصال یافته است. ۱۱-سیس-رتینال از طریق یک باز شیفت پروتئین مثل حالتی که در رودوپسین وجود دارد، به هر کدام از این پروتئین‌ها اتصال

به طور طبیعی، تنها یک نوع رنگدانه بینایی در هر سلول وجود دارد. هرچند در هنگام نمو، یک سلول ممکن است یک سلول با یک نوع خاص از رنگدانه را به خود اختصاص دهد و به یک سلول دیگر تبدیل شود. این تغییرات در سلول‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد. در این مورد، تغییرات در بیان ژن‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد. در این مورد، تغییرات در بیان ژن‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد.

دید رنگی تری کروماتیک است

ژن‌های کدکسده رنگدانه‌های بینایی بر روی کروموزوم‌های اختصاصی نقشه‌برداری شده‌اند. ژن رودوپسین بر روی کروموزوم ۳، ژن کدکسده رنگدانه آبی بر روی کروموزوم ۷، و ژن‌های مربوط به رنگدانه‌های قرمز و سبز بر روی کروموزوم X قرار دارند. برخلاف شواهد زیاد مبنی بر اینکه در انسان، هر فرد یک سلول با یک نوع خاص از رنگدانه را به خود اختصاص دهد، شواهد جدید نشان می‌دهد که در انسان، هر فرد یک سلول با یک نوع خاص از رنگدانه را به خود اختصاص دهد. در این مورد، تغییرات در بیان ژن‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد. در این مورد، تغییرات در بیان ژن‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد.

نگاه دقیق‌تر ۵-۲۳ و ۶-۲۳

تفاوت‌های دیگر بین سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی

حساسیت و زمان پاسخ سلول‌های استوانه‌ای از انواع مربوط به سلول‌های مخروطی متفاوت است. جذب یک فوتون توسط گیرنده‌های نوری موجود در سلول‌های استوانه‌ای جزیی با حدود ۱-۳ پیکوآمپر (10^{-12} تا 10^{-13}) تولید می‌کند، در حالی که همین حادثه در سلول‌های مخروطی جزیی در حدود 10^{-10} تا 10^{-11} پیکوآمپر (10^{-10} تا 10^{-11}) به وجود می‌آورد. در این مورد، تغییرات در بیان ژن‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد. در این مورد، تغییرات در بیان ژن‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در بیان ژن‌ها یا تغییرات در محیط باشد.

تشخیص کوررنگی جان دالتون

جان دالتون (۱۸۴۴-۱۷۶۶) که تئوری اتمی شیمی را ارائه داد، مبتلا به کوررنگی بود. وی برای اولین بار مشکل بینایی خود را در یک سخنرانی در سال ۱۷۹۴ مطرح نمود و مشاهدات خود را در سال ۱۷۹۸ منتشر کرد. وی معتقد بود که کوررنگی ناشی از رنگ آبی مایع زجاجیه است که به طور انتخابی طول موج‌های بلندتر نور را جذب می‌کند. وی وصیت کرده بود بعد از مرگش چشم‌هایش را مورد بررسی قرار دهند تا صحت این تئوری مورد ارزیابی قرار گیرد. در اتوپسی مشخص شد که مایع زجاجیه کاملاً طبیعی است. با انجام آنالیز DNA بر روی چشم‌های دالتون که در موزه بریتانیا

نگهداری شده بودند، نشان داده شد که دالتون رنگدانه سبز را از دست داده بود. لذا به جای داشتن دید تری کروماتیک (سه رنگی)، وی دی کروماتیک بود که به این نوع بینایی دوژنوی، با «دالتویسم» گفته می‌شود. زیرا انتشار وی اولین مورد شناخته شده کوررنگی قرمز-سبز می‌باشد. نوع کوررنگی فردی که رنگدانه قرمز را از دست داده است، پروژنوی نامیده می‌شود.

۲۳-۳ • موتورهای مذکولی و پروتئین‌های مربوطه

سه خانواده موتورهای مذکولی وجود دارند: میوزین، کیزین و دینئین. میوزین یک موتور اکتین-محور است^۱ و دو موتور دیگر میکروتوبول-محور^۲ هستند. موتورهای اکتین-محور شامل انبساطی هستند که در انقباض عضلانی نقش دارند، در حالی که دو مورد دیگر در تردد داخل سلولی-انتقال بار^۳ یا آرایش ساختمان‌های داخل سلولی-شرکت دارند. همچنین میوزین‌های غیرمتداول^۴ (موتورهای اکتین-محوری) وجود دارند که در انتقال بار فعالیت می‌کنند. موتورهایی که در تردد داخل سلولی فعالیت دارند، به صورت تک واحد عمل کرده و برخلاف حالتی که در انقباض عضلانی دیده می‌شود تولید فیبر نمی‌کنند. اینها شامل میوزین‌های اکتین-محور حمل‌کننده^۵ هستند. ATP سوخت تمامی این موتورهای می‌باشد. مکانیسم استفاده از ATP در موتورهای میوزین- و کیزین-محور برای انجام فعالیت مربوطه، مشابه بوده و به خوبی شناخته شده می‌باشد. دینئین از نظر ساختمانی بسیار شبیه به میوزین و کیزین است، ولی در حال حاضر مکانیسم‌های مربوط به حرکت بار بار-محور^۶ و استفاده متعدد از ATP آن نامشخص می‌باشد. طی مکانیسم فعالیت تمامی اینها، تغییرات کوئومورماسیون پروتئینی در نتیجه اتصال به ATP، هیدرولیز آن و آزادسازی محصولات مشاهده می‌گردد.

انقباض عضلانی

در بدن انسان سه نوع عضله اسکلتی، قلبی و صاف وجود دارد. عضلات اسکلتی ظاهر مخطط، باندها و فیلمان‌های متمایزی دارند و کنترل آنها ارادی است. عضلات قلبی نیز مخطط هستند، ولی واحدهای انقباضی آنها همانند عضلات اسکلتی به صورت خطی آرایش نیافته‌اند و کنترل آنها ارادی نیست. عضلات صاف مخطط نیستند و فیلمان‌های مرکب و ضخیم آنها هیچ الگوی سازماندهی مشخصی را نشان نمی‌دهد، و همانند عضلات قلبی تحت کنترل ارادی قرار ندارند. مدل لغزش فیلمانی^۷، یعنی حرکت فیلمان اکتین بر روی فیلمان میوزین و استفاده از ATP به عنوان منبع انرژی برای تأثیرگذاری بر روی انقباض، برای انقباض هر سه کلاس مطرح می‌باشد.

عضله اسکلتی: سازماندهی ساختمانی و اجزاء آن

یک طرح شماتیک سازماندهی ساختمانی عضله اسکلتی در شکل ۲۸-۲۳ نشان داده شده است. عضله اسکلتی شامل دستجاتی از فیبرها است (قسمت ۵) و هر میوفیبریل مجموعه پست سرهمی از سلول‌ها یا واحدهای عضلانی تحت عنوان سارکومر می‌باشد و سلول عضلانی چند هسته‌ای است و قادر به تقسیم نمی‌باشد. اکثر سلول‌های عضلانی در طول

۱. ATPases

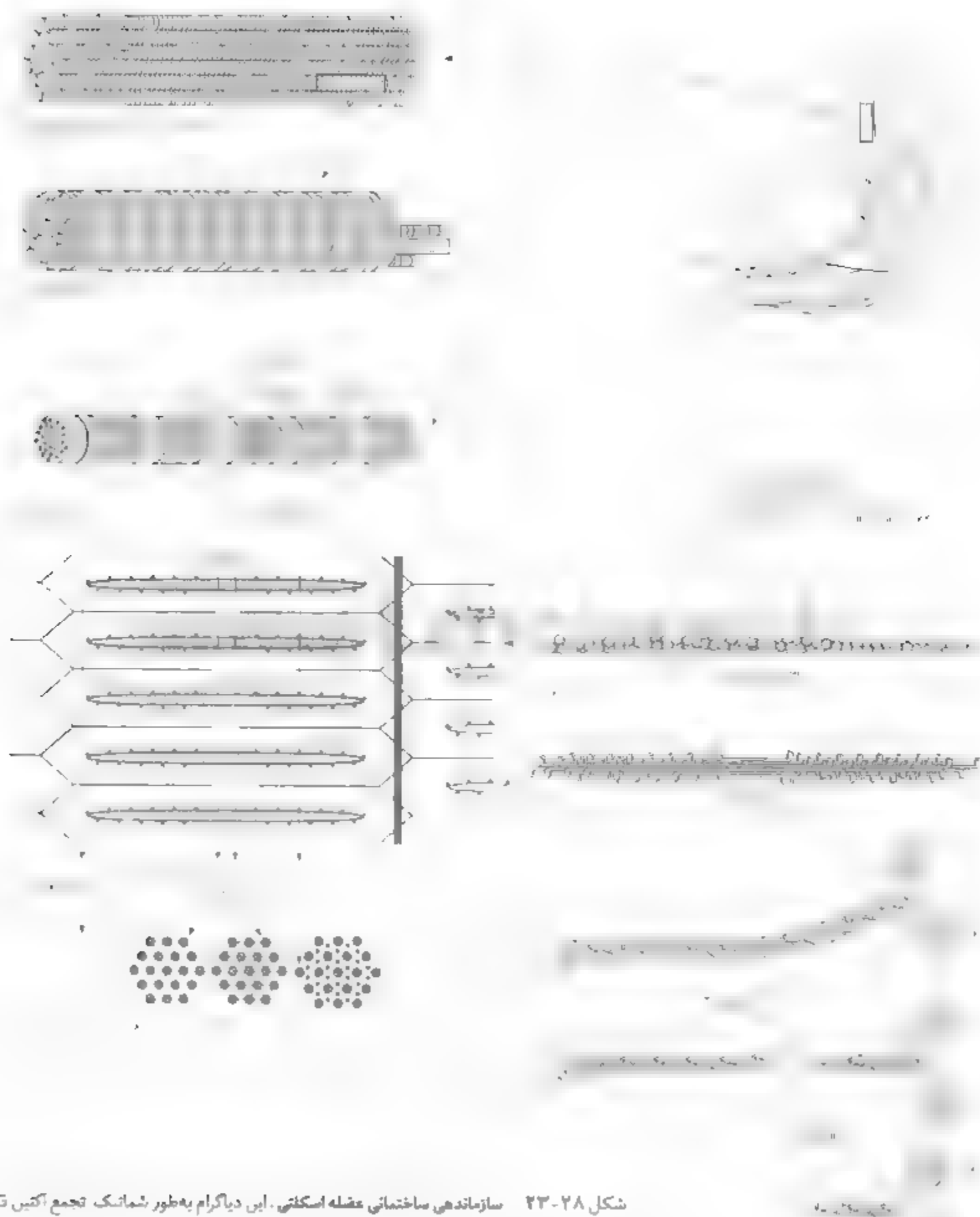
۵. Load-dependent cargo movement

۲. Microtubule-based

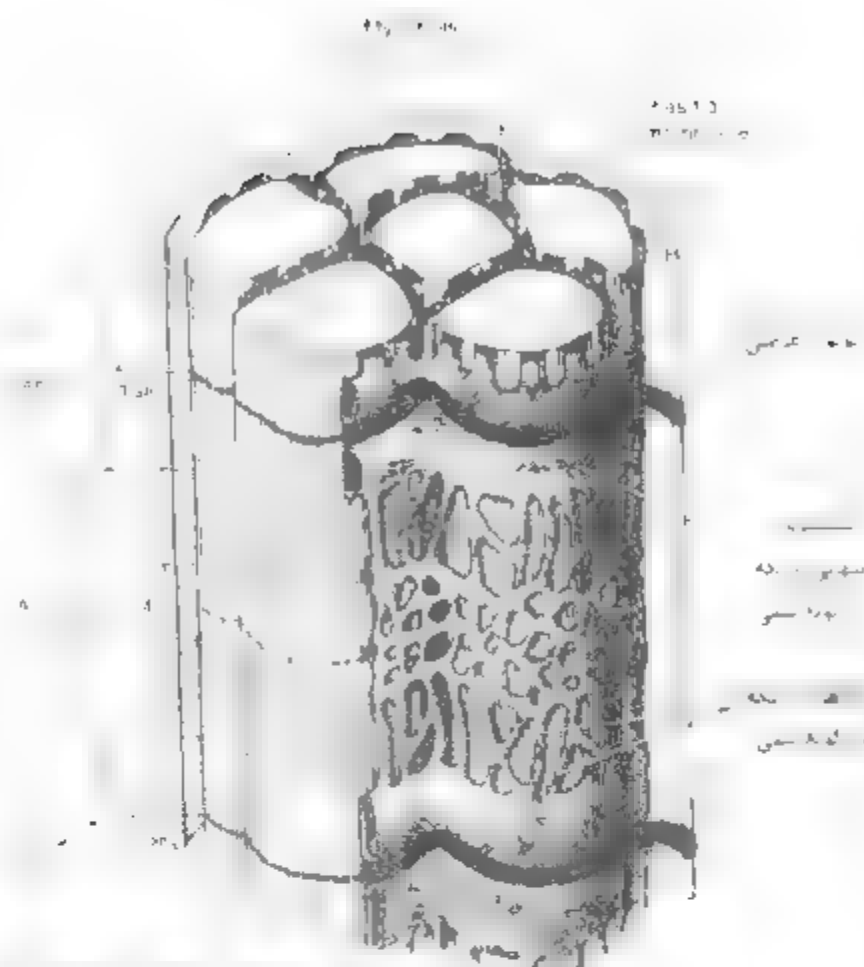
۶. Sliding filament model

۳. Cargo

۴. Nonconventional myosins



شکل ۲۸-۲۳ سازماندهی ساختمانی عضله اسکلتی. این دیاگرام به طور شماتیک تجمع آکتین G در جهت ایجاد آکتین را به همراه موقعیت‌های سببی محل‌های تجربه میورین توسط تریپسین و پاپاین را نشان می‌دهد.



شکل ۲۹-۲۳ یک سلسله شماتیک از یک دسته متشکل از شش میوفیبریل محرای توبول‌های عرضی به محیط خارج سلولی وصل شده و در محل دیسک Z وارد فیبرها می‌شود.

عمر حیوان باقی می‌ماند، ولی در هنگام از دست رفتن و یا افزایش طول به واسطه ادغام سلول‌های میو بلاست می‌توانند جایگزین شوند.

نصیری از یک سلول عضلانی: شکل ۲۹-۲۳ نشان داده شده است. توجه داشته باشید که میوفیبریل‌ها توسط یک ساختمان عشایی به نام شبکه سارکوپلاسمی احاطه می‌شوند. در فواصل مشخصی در طول فاسیکول‌ها توبول‌های عرضی قرار دارند که به سبترهای انتهایی شبکه سارکوپلاسمی متصل هستند. این توبول‌ها به عشاء پلاسمایی خارجی اتصال دارند که کل ساختمان را احاطه می‌کند. هسته‌ها و میتوکندری‌ها در داخل عشاء پلاسمایی قرار دارند.

یک سارکومر به عنوان واحد انقباضی، شامل تمامی اجزاء ساختمانی موجود در بین باندهای Z (یا دیسک Z) می‌باشد (اشکال d ۲۸-۲۳ و ۲۹-۲۳ را ببینید). باندهای موجود در سارکومر به دلیل افزایش پروتئین‌های اختصاصی هستند (شکل e ۲۸-۲۳ را ببینید). دو نوع فیبر مشاهده می‌گردد: فیبرهای ضخیم با امتدادهایی در هر دو انتها که در مرکز سارکومر دیگر انداخته‌اند و فیبرهای نازک بلند که به پروتئین‌هایی در داخل دیسک Z اتصال دارند. باندهای I (ایزوتروپیک) فاصله کوتاه‌تری را در هر دو سمت دیسک Z (دو سارکومر مجاور) طی می‌کند و شامل تنها فیلمان‌های نازک می‌باشند. باند H در مرکز سارکومر قرار دارد و حاوی فیلمان‌های ضخیم یا سنگین، ولی فاقد فیلمان‌های نازک، است. در وسط



کانالوپاتی‌های یونی دریچه‌دار-لیگاندی

سه نوع مهم کانال‌های کاتیونی دریچه‌دار-ولتاژی وجود دارند: Na^+ ، Ca^{2+} و K^+ . هر کدام از اینها پروتئین‌های هتروزیبوسی متشکل از تعداد متفاوتی زیرواحد‌های α و β هستند. در اغلب عشاء‌ها، α و β به طریق کم و بیش حلقوی همایش می‌یابند و یک کانال به وسیله وسط زیرواحد‌های α تشکیل می‌شود. نقش زیرواحد‌های β هنوز مشخص نشده است، ولی به نظر می‌رسد که به تثبیت و یا تنظیم فعالیت زیرواحد‌های α کمک کنند.

کانال‌های دریچه‌دار-ولتاژی بافت عصبی و عضلانی، همولوژی توالی زیادی را نشان می‌دهند، ولی در محل قوس‌های متصل‌کننده کمتر حفظ شده می‌باشند. یک اثر مشترک جهش در کانال‌های Na^+ ضعف عضلانی

نااحتیاری

منبع دوره‌ای هیپرکالمیک

منبع دوره‌ای هیپرکالمیک

منبع دوره‌ای هیپرکالمیک

خصوصیات بالینی بی‌حنا

القاء توسط استراحت بعد از

به سبب یا خوردن Na^+

منبع دوره‌ای هیپرکالمیک

منبع دوره‌ای هیپرکالمیک

یا فلج می‌باشد. برخی کانالوپاتی‌های ارثی بومی دریچه‌دار-ولتاژی Na^+ در قسمت زیر مهرست شده‌اند طبق گزارشات، هر کدام از اینها در نتیجه یک تغییر اسید آمینه‌ای در زیرواحد α به وجود می‌آیند و به صورت اتوزومال غالب به وراثت می‌رسند.

مطرح شده است که در صورتی که پتانسیل عشاء قدری مثبت‌تر باشد (یعنی، تغییر از -70 به -60 mV)، فیبر عضلانی راحت‌تر می‌تواند به استانه برسد و عضله قوی‌تر تحریک پذیر می‌شود. در صورتی که پتانسیل عشان‌ی حتی مثبت‌تر شود (یعنی، تا -40 mV)، انگاه فیبر نمی‌تواند پتانسیل عمل را نشان دهد که نتیجه آن فلج شدن می‌باشد.

کار دیوممیو پاتی‌های هیپرتروفیک خانواده‌گی و جهش در پروتئین‌های عضلانی

که ممکن است تنها در بافت قلب بیان شوند. لذا برخی اثرات در انواع دیگر عضلات مشاهده نمی‌گردد. جهش‌ها می‌تواند ساختمان و عملکرد سارکومر را تغییر داده و منجر به تغییراتی در عملکرد قلب شوند. تغییر در قلب ممکن است شامل کاهش در نیروی حاصل از تعامل میوزین-آکتین، لگنداری معیوب میوزین (پروتئین C) در داخل سارکومر و یا تداخل با هر کدام از فعالیت‌های تروپومیوزین و زیرواحد‌های تروپوئین باشد.

پاتی‌های هیپرتروفیک با بزرگی / ضخیم شدن عضله و با راست مشخص می‌شود. در اثر این شرایط احتمال آریتمی و مرگ رودرس وجود دارد. کار دیوممیو پاتی هیپرتروفیک خانواده‌گی از جهش‌هایی در ژن‌هایی حاصل می‌شوند که زنجیر سنگین میوزین β ، زنجیر سبک تنظیمی میوزین بطنی، یا زنجیر سبک تنظیمی میوزین بطنی را بیان می‌کنند.

اکتین، تروپومیوزین و تروپوئین‌های فیلمان نازک هستند

اکتین پروتئین اصلی فیلمان‌های نازک است و حدود $25-40$ ٪ پروتئین عضله را شامل می‌شود. اکتین به صورت یک پروتئین گسولی 42 kDa به نام اکتین-G ستر می‌شود که تجمع یابد. تولید اکتین فبری یا اکتین-F کند (شکل $28-33$ kDa را ببینید) بیش از 90 ٪

جدول ۸-۲۳. خلاصه ی از تفاوت های اسید آمینه ی در بین اکتین عسله صاف سگد و مرغ اکتین عسله اسکلتی و اکتین قلب گاو

نوع اکتین	تعداد ریشه					
	۱	۲	۳	۴	۵	۶
عسله اسکلتی ^a	Asp	Glu	Asp	Val	Thr	Thr
عسله قلب ^b		Asp	Glu		leu	Met
عسله صاف ^c	عدم وجود		Glu	Cys	Ser	leu

^a از عسله اسکلتی خوکوش، گاو و مرغ

^b از عسله قلب گاو

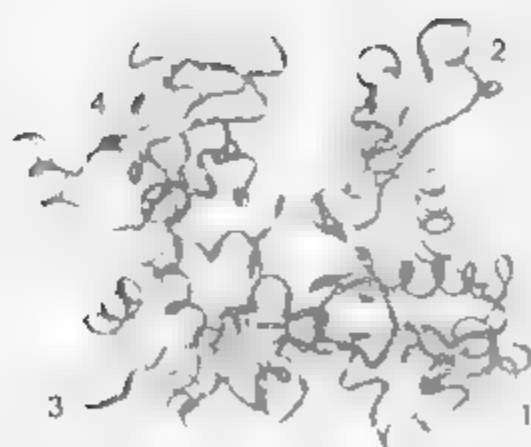
^c از سگدان مرغ

توالی اسید آمینه ای اکتین در بین انواع مختلف گونه ها حفظ شده می باشد (جدول ۸-۲۳). در مورد این مثال ها، تفاوت ها در حدود هفت موقعیت مشاهده می گردد. توالی های بیش از ۳۰ ریشه شباهت نسبی که با تکرار به حدود ۳۱۵ ریشه اسید آمینه می رسد. به می دهد نه بیش از ۳۲ ریشه جایگزینی نشده است (ارتباط بالینی ۱۰-۲۳) تعداد قابل توجهی از این جایگزینی ها در انتهای آمینو رخ می دهند که اساساً محل تغییرات بعد از ترجمه در تمامی ملکول های اکتین است. ریشه اسید آمینوی انتهای آمینو ممکن است استیل باشد و یا به یک اسید حاصل شده باشد. یک یا دو بار هزار بار در سده

کاردیومیوپاتی اتساع یافته و جهش هایی در اکتین

در دراز مدت، به دلیل وجود جهش های در پمپ مؤثر حول از مشخصه های کاردیومیوپاتی اتساع یافته می باشد. جهش های در پمپ مؤثر حول از مشخصه های ژنتیکی این حالت باشد. با وجود اینکه توالی اسید آمینه ای اکتین شدیداً حفظ شده می باشد، جهش های ایزوفرم وجود دارند که توسط ژن های مختلف به وجود می آید. به عنوان مثال، در موش های جهش یافته ای که به می شوند، در میوسیت های قلبی بالهین، حدود ۸۰ اکتین از بیان ایزوفرم های اختصاصی قلبی حاصل می شوند. جهش در نواحی ثابت این ایزوفرم های قلبی می تواند به جهش های در اکتین منجر شود که در این آمینه ای ارثی (ادامه ر. ۱۰) Arg312His در یک بیمار و Glu361Gly در بیمار دیگری می تواند منجر به کاردیومیوپاتی اتساع یافته شود که در آن تنها درمان برای بیماری مرحله - انتهایی پیوند قلب می باشد.

مقایسه موقعیت این جایگزینی ها با ساختمان اکتین در شکل ۳۱-۲۳ نشان می دهد که این دو در دو ناحیه عملکردی متفاوت اکتین رخ می دهند.

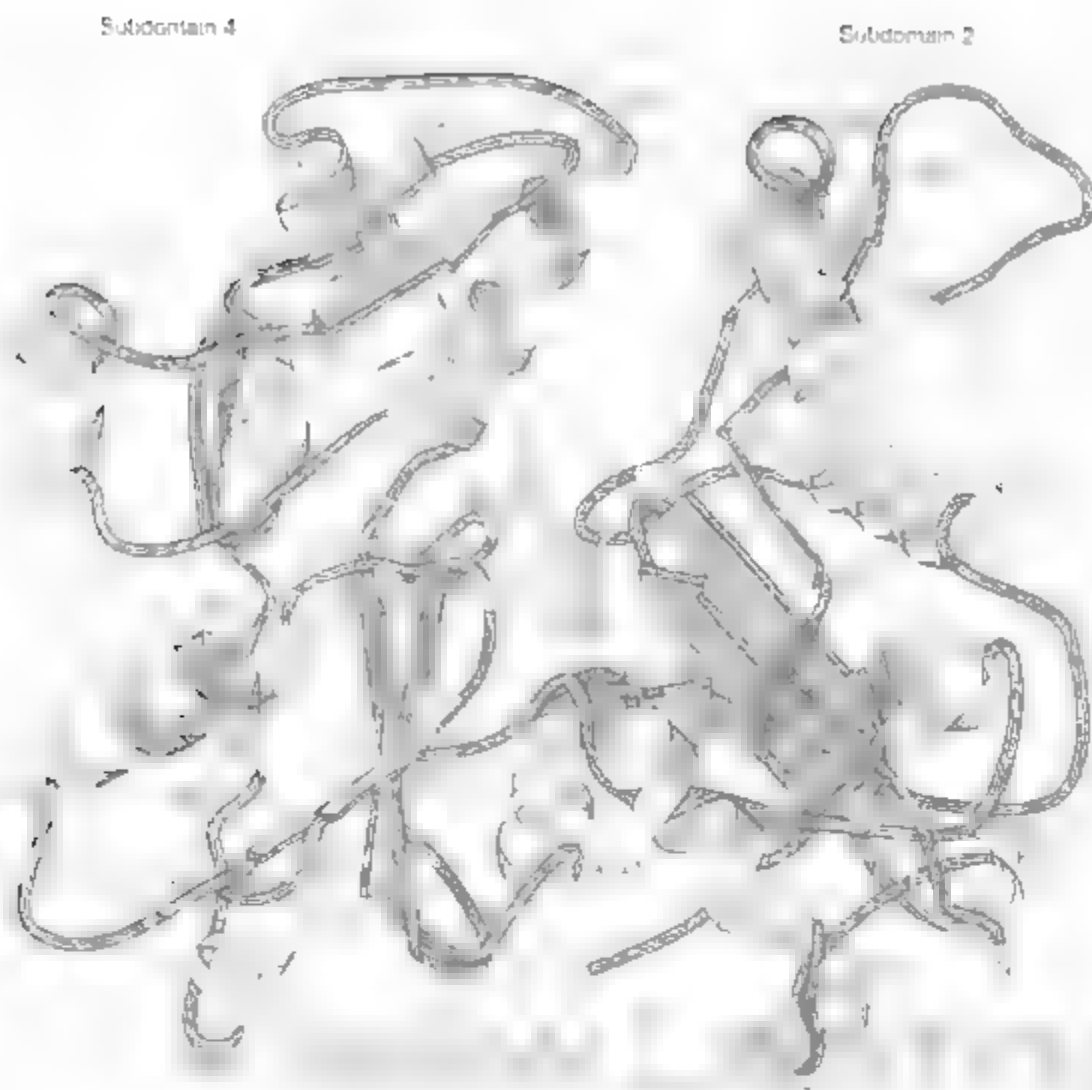


Arg312His¹

Glu361Gly

نمایش شماتیک مومر اکتین قلبی و موقعیت جهش های کاردیومیوپاتی اتساع یافته ایدیوپاتیک.

1 Dilated cardiomyopathy



شکل ۲۳-۳۱ ساختمان کریستالی اکتین-G که عناصر ساختمانی ثانویه را نشان می‌دهد. ADP و یک یون فلزی دو ظرفیتی در شکاف بین دو دومین بزرگتر نشان داده شده‌اند.

یک ساختمان کریستالی اکتین-G در شکل ۲۳-۳۱ نشان داده شده است. اکتین دو دومین محو با اندازه تقریباً برابر دارد؛ هر چند یکی از آنها بزرگ (چپ) و دیگری کوچک (راست) نامیده می‌شود. هر کدام از این دومین‌ها دو ریزدومین دارند. ریشه‌های انتهای امیو و انتهای کربوکسیل در ریزدومین ۱ دومین کوچک قرار دارند.

این ملکول قطبیت دارد و تجمع در جهت تولید اکتین-F تنها از یک انتها امکانپذیر است. اطلاعات کینتیکی در آزمایشگاه نشان می‌دهند که جهت ترجیحی تجمع با افزودن سومرها به انتهای بزرگ ملکول می‌باشد و سرعت افزودن به این انتها تحت کنترل انتشار قرار دارد، یعنی با سرعتی که منومر می‌تواند به آن انتها انتشار یابد. هر اکتین-G حاوی یک جایگاه اتصال اختصاصی بین دو دومین اصلی برای ATP و یک یون فلزی دو ظرفیتی، Mg^{2+} ، است. ولی Ca^{2+} با Mg^{2+} برای همین جایگاه رقابت می‌کند. کمپلکس $Mg^{2+} - ATP - actin - G$ برای ایجاد اکتین-F سریع‌تر تجمع می‌یابد. ریزدومین‌های ۱ و ۲ ملکول‌های اکتین-G موجود در اکتین-F در خارج و در محل جایگاه‌های اتصال میوژین قرار دارند. شکل کونفورماسیونی اکتین-F مارپیچی است. بگه به اکتین-F ممکن

است به دو صورت باشد: (۱) یک مارپیچ تک-رشته چپ‌گردان تک-آغاز^۱ با چرخش سومرها به اندازه حدود ۱۶۶° با یک افزایش طول ۲۷.۵ Å یا (۲) یک مارپیچ دو-رشته راست‌گردان دو-آغاز^۲ با یک گام^۳ حدود ۳۸۰-۳۵۰ Å.

β-اکتینین به اکتینین- F اتصال یافته و به محدودیت طول فیلمان‌های نازک کمک می‌کند. **α-اکتینین** همودیمری از زیرواحد‌های ۹۰ تا ۱۱۰ kDa است که به منومرهای اکتینینی محاور اکتینین- F در موقعیت‌های ۱۱۷-۸۶ یکی و ۳۷۵-۳۵۰ دیگری اتصال یافته و مست‌تعویت غیر می‌شود. لیگاندازی فیلمان اکتینین به دیسک Z نیز کمک می‌کند. پروتئین‌های اصلی دیگر همراه با فیلمان نازک شامل تروپومیوزین و تروپونین می‌باشد. تروپومیوزین یک پروتئین میله‌ای شکل متشکل از دو زیرواحد غیرمشابه است که هر کدام از آنها حدود ۳۵ kDa دارد. تروپومیوزین تحمعاتی را با کوفه‌گوراسیون سر به دم ایجاد می‌کند. تروپومیوزین در سرتاسر طول خود به شکل قابل انعطافی با فیلمان نازک در تعامل است. این پروتئین در داخل شیار همایش مارپیچی سومرهای اکتینینی اکتینین- F قرار می‌گیرد. هر ملکول تروپومیوزین با حدود هفت سومر اکتینینی بین بردومن یک و سه تعامل می‌کند. تروپومیوزین به تثبیت فیلمان نازک کمک می‌کند و پیام‌های تغییر کوفورماسیونی را به اجزاء دیگر فیلمان نازک در زمان اتصال Ca^{2+} به تروپوبیسی انتقال می‌دهد که خود به تروپومیوزین متصل است.

تروپوبیسی مسکری سه زیرواحد TnC ، TnI و TnT نشان داده شده و به ترتیب جرم ملکولی آنها برابر ۱۸، ۲۳ و ۳۷ kDa می‌باشد. زیرواحد TnT به تروپومیوزین اتصال می‌یابد. زیرواحد TnI مانع اتصال اکتینین به میوزین می‌شود. زیرواحد TnC یک پروتئین کالمودولین مانند است که به Ca^{2+} اتصال می‌یابد.

ساختمان سه-بعدی TnC نشان می‌دهد که یک شکل دملی و بسیار سببه به کالمودولین دارد. یک مدل ساختمانی کمپلکس TnC - TnI اشباع از کلسیم در شکل ۲۳-۲۲ نشان داده شده است. زیرواحد TnI در نواحی مرکزی TnC به صورت یک فنر مارپیچی قرار گرفته و کلاهک‌هایی را بر روی هر انتها به وجود می‌آورد. در هنگام اشباع کامل TnC با Ca^{2+} ، نواحی کلاهک TnI در تماس نزدیک با TnC قرار دارند. TnC حاوی چهار جایگاه اتصال به یون فلزی دوطرفیتی است، دو جایگاه در ناحیه انتهای کربوکسیل قرار داشته و تمایل بالایی برای یون‌های کلسیم دارند (K_D حدود $10^{-6} M$) و تصور می‌رود همیشه توسط یون‌های فلزی دوطرفیتی (Ca^{2+} یا Mg^{2+}) اشغال می‌شوند، زیرا غلظت این یون‌ها در سلول‌های در حال استراحت در حدود بزرگی K_D می‌باشد. تحت شرایط استراحت، TnI کوفورماسیونی دارد که مانع جهت‌گیری مناسب تروپومیوزین شده و مانع اتصال میوزین به اکتینین و بایرلیس مانع انقباض می‌گردد. به دنبال تحریک، غلظت یون کلسیم به حدود $10^{-5} M$ افزایش یافته که به اندازه کافی برای اتصال به جایگاه‌های

شکل ۳۲ ۲۳ مدل بهترین - اسطابق برای کمپلکس $TnC - TnI - 4Ca^{2+}$ یک مدل برای کمپلکس $4Ca^{2+} - TnC - TnI$ براساس مطالعات تفرق - نوترونی نشاندار شده با دوتریوم و تنوع کلسر است. (راست) نمایی از مسیر مارپیچی TnI (عبورهای سبز) که در اطراف $TnC - 4Ca^{2+}$ می‌چند که خود به شکل مسیر اسکلت کربن - α (نوار قرمز) نشان داده شده است. مارپیچ‌های C, E و G نشان داده شده‌اند (چپ) همان‌ها که در آن $TnC - 4Ca^{2+}$ به شکل مدل CPK نشان داده شده است

موجود در ناحیه انتهای آمینوی TnC بالا می‌باشد. حال TnI ترجیحاً به TnC در یک کوفورماسیون ساختمان کلاهیک دار اتصال می‌یابد که در شکل ۳۲-۲۳ نشان داده شده است. این اتصال سبب حرکت تروپومیوزین شده و جایگاه‌های اتصال به میوزین بر روی اکتین در معرض قرار می‌گیرند. ماهیت تعامل تروپومیوزین با اکتین این امکان را فراهم می‌سازد که انعطاف‌پذیری سبب تغییر کوفورماسیون آن به صورت تابعی از غلظت کلسیم شود و به بسته شدن جایگاه‌های اتصال میوزین بر روی اکتین در حضور غلظت پایین Ca^{2+} کمک می‌کند (رابطه مالی ۱۱-۲۳).

شکل ۳۲-۲۳ به‌طور شماتیک برش عرضی را نشان می‌دهد. شش فیلمان مازک هر فیلمان ضخیم را احاطه می‌کنند.



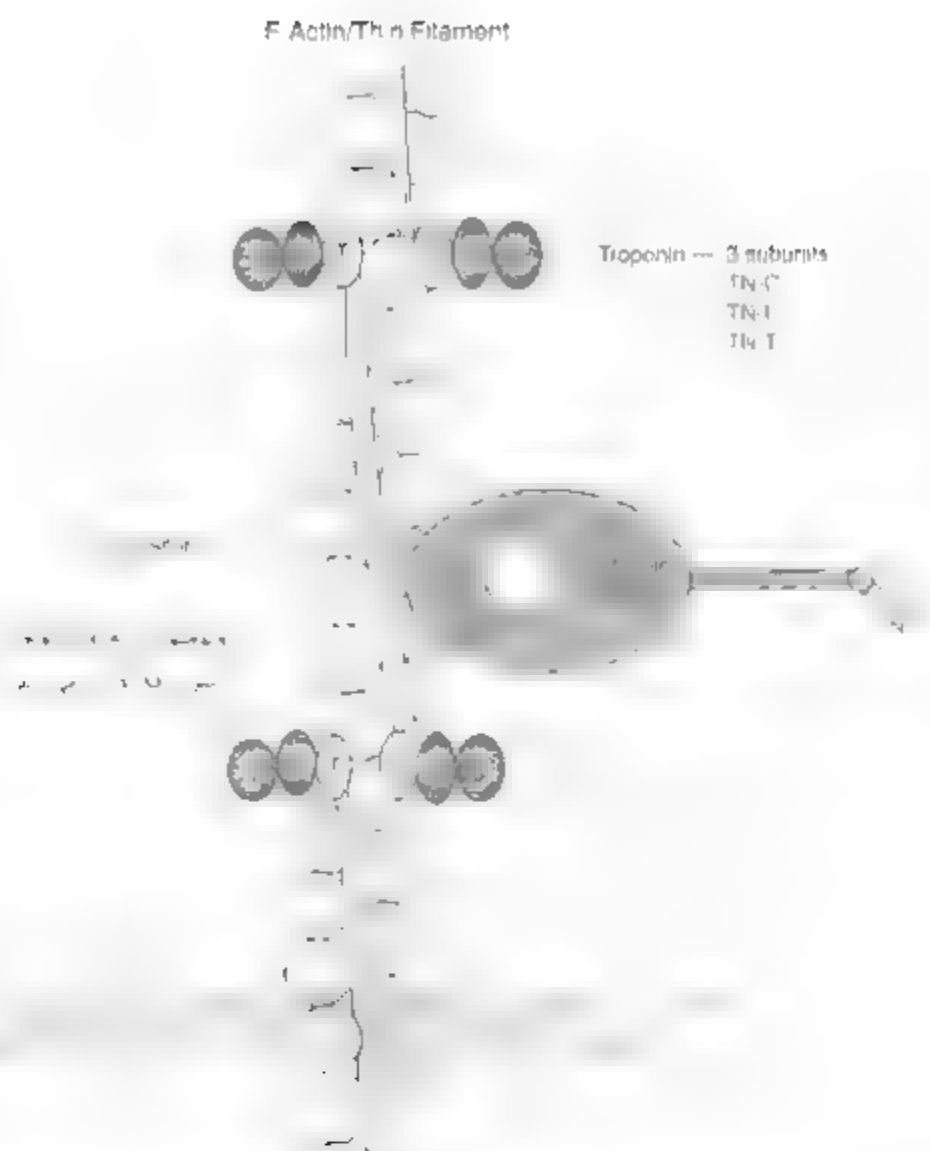
زیرواحدهای تروپومین به‌عنوان نشانگرهایی برای آنفارکتوس میوکارد

میوکارد نیست.

دو ایرفورم TnT قلبی، شامل TnT_1 و TnT_2 ، در بافت قلبی افراد بالغ وجود دارند و دو ایرفورم دیگر در بافت قلب جنین یافت می‌شوند. این ایرفورم‌ها از اسپلایسینگ متفاوت mRNA حاصل می‌شوند. مقادیر TnT_2 ظرف چهار ساعت از آنفارکتوس حاد میوکارد افزایش یافته و تا چهارده روز بالا باقی می‌ماند. TnT_2 سرمی برای تشخیص آنفارکتوس میوکارد 100% حساسیت و 95% ویژگی دارد. آزمون TnT_2 برای جستجوی آنفارکتوس میوکارد حاد مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بیمارانی که به دلایل دیگر در بیمارستان بستری شده‌اند یا در حداقل ۵ میلیون ر فردی که برای حملات درد میبه به پزشک مراجعه می‌کنند، آنفارکت‌های میوکارد یا تشخیص داده نمی‌شوند و یا اشتباه تشخیص داده می‌شوند. این آزمایش به اندازه کافی برای تشخیص حوادث میوکارد در بیماران اختصاصی است و به پزشک برای درمان مناسب آنها کمک می‌کند.

تروپومین منشکل از سه زیروحده (TnC و TnI ، TnT) است و هر کدام از آنها توسط بیش از یک ژن بیان می‌شوند. دو ژن کدکنده TnI عصبه اسکنتی و یک ژن کدکنده برای عصبه اسکنتی آهسته و یک ژن کدکنده برای TnI عصبه قلب وجود دارد. ژن‌هایی که TnT را کد می‌کند، الگوری تشناری یکسانی دارند. به‌نظر می‌رسد ژن شکل قلبی TnI برای بافت قلب اختصاصی است. دو ژن TnC را کد می‌کند، ولی این عمل تنها در بافت قلب انجام می‌شود.

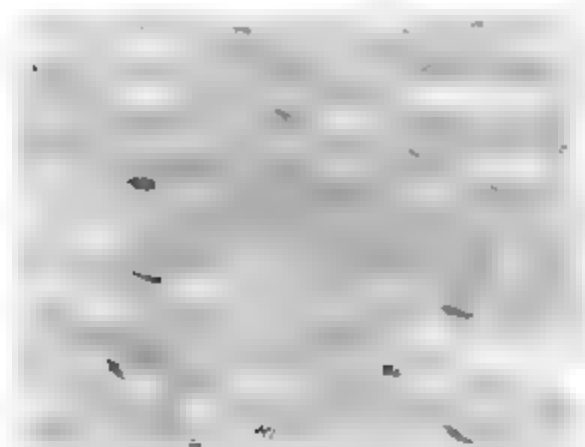
طول شکل قلبی TnI در انسان حدود 31 اسید آمینه بلندتر از شکل عصبه اسکنتی است. مقادیر سرمی TnI ظرف 4 ساعت از آنفارکتوس میوکارد حاد افزایش یافته و در حدود 68 ، بیماران مورد آزمایش، تا حدود هفت روز بالا باقی می‌ماند. بعد از اسبب حاد عصبلات اسکنتی، تقریب 25% یک گروه از بیماران یک افزایش مختصر را در شکل قلبی TnI نشان می‌دهند که مطرح می‌نماید TnI یک آزمایش خوب و حساس برای آنفارکتوس



شکل ۲۳-۲۵ نمایش دیاگرامی ارتباط بین سه زیرواحد نیرویورین، نیرویومیورین، فیلمان اکتین و یک واحد سر میوزینی. زیرواحدهای TnI و TnC در شکل ۲۳-۲۴ نشان داده شده‌اند این زیرواحدها از طریق TnT با نیرویومیورین تعامل می‌کند.

اتصال به اکتین همراه با آزادسازی فسفات معدنی (P_i) طی هیدرولیز ATP رخ می‌دهند، همراه با حرکت قدرتی^۱ می‌باشد (شکل ۲۳-۲۶). طی این فرایند، فیلمان‌های اکتین می‌توانند تا 10 nm حرکت کنند. هم اکنون کوئوئورماسیون بسته میوزین در موقعیت اتصال به ATP و شروع چرخه دیگر قرار دارد.

واحدهای میوزینی مجرا به طریق غیرهمزمان^۲ عمل می‌کنند، احتمالاً همانند تغییر موقعیت دست‌ها بر روی طناب در مسابقه طناب‌کشی که می‌تواند نیرو را حفظ کرده یا حداکثر نیرو را ایجاد کند. لذا وقتی برخی گروه‌های سر میوزین با تمایل بالا اتصال می‌یابند، گروه‌های دیگر تمایل پایینی دارند و این عمل اتصال، کشیدن، آزادسازی، اتصال میوزین سبب کونا‌هی سارکومر به طریق نیرومندانه مقتضی می‌شود.



شکل ۲۳-۳۷ عضله قلب سلولهای عضله قلب محیط هستند و از طریق دیسک‌های درهم‌رفته با یکدیگر اتصال دارند؛ باند‌های قرمز تیره عمود بر فیبرها دیسک‌های در هم‌رفته سه نوع اتصال عنایی دارند: چسبندگی فاسیا، چسبندگی‌های ماکولا (دسموروم‌ها) و اتصالات شکافی. این غشاءها یک شبکه (سنسیتوم) ایجاد می‌کنند که عملکرد سلول‌ها با یکدیگر به عنوان یک واحد را تضمین می‌کند. نواحی تیره‌تر هسته هستند.



سلول عضله صاف منقبض شده

شکل ۲۳-۳۸ عضله صاف. (a) رنگ آمیزی بافت‌شناسی عضله صاف. (b) یک نمایش دیاگرامی نحوه انقباض عضله صاف. مدی جهت

عضله قلب: ساختمان و انقباض

عضله قلب محیط است ولی این وضعیت وضوح کمتری نسبت به عضله اسکلتی دارد. دیاگرامی از ساختمان عضله اسکلتی در شکل ۲۳-۳۷ نشان داده شده است. عضله قلب تحت کنترل سیستم عصبی خودکار قرار دارد و انقباض آن غیررادی است. سارکومرهای عضله قلب به طریق خطی همایش نیافته‌اند، بلکه منشعب بوده و از طریق اتصالات چسبنده^۱ به طور محکم در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند. این اتصالات حاصل همایش یک پروتئین تراس ممبران، به نام کاده‌رین^۲ می‌باشد که یک پروتئین میله مانند پلیمریزه است که از عرض غشاءها یا سلول‌های محاور عبور کرده و با پروتئین دیگری به نام کاتنین^۳ تعامل می‌کند که به اکتین و α -اکتینین سارکومرهای محاور اتصال می‌یابد.

عضله قلب با ریتمی که از یک موج تولیدی در خود قلب منشأ می‌گیرد، منقبض می‌شود. انتقال موج از طریق اتصالات شکاف دار الکترونی می‌باشد که امکان پیام‌رسانی سریع‌ترین سارکومرها را فراهم می‌سازد. بین هر چرخه انقباضی، دوره زمانی طولانی‌تری نسبت به دوره زمانی مربوط به عضله اسکلتی در حالت طبیعی وجود دارد، ولی می‌توان با استفاده از هورمون‌ها و عوامل دیگر آن را تغییر داد.

مکانیسم انقباض مدل لغزش فیلمان می‌باشد که مستلزم تعامل میوزین-اکتینی است که در مورد عضله اسکلتی شرح داده شد و در فیلدهای دیگر بحث شد. مهمی در تراس ممبران عضله قلب دارند برخی از سارکومرها. سارکومرها ۲۳-۱۰ و ۲۳-۱۱ و ۲۳-۱۲ شرح داده شده‌اند.

انقباض عضله صاف، تنظیم کلسیمی

عضله صاف منقبض شده است. انقباض عضله اسکلتی است؛ ولی عضله صاف می‌تواند به سرعت منقبض و در جهت‌های مختلفی نسبت به عضله اسکلتی منقبض شود و می‌تواند نیروی انقباضی بیشتری را تولید کند (شکل ۲۳-۳۸). فیلمان‌های اکتین به اجسام متراکمی اتصال دارند که حاوی α -اکتینین می‌باشد. α -اکتینین یک پروتئین باند Z در عضله اسکلتی است که در یک باند Z نیز نقش دارد. احتمالاً اجسام متراکم عضله صاف همانند خطوط Z عضله اسکلتی عمل می‌کنند. نسبت فیلمان‌های نازک به ضخیم در عضله صاف حدود ۱۵:۱، در مقایسه با حدود ۱:۶ در عضله اسکلتی، می‌باشد. انقباض عضله صاف تحت اثر هورمون‌ها نیز قرار می‌گیرد. کالدمون^۴ از جمله پروتئین‌های دیگر درگیر در انقباض عضله صاف می‌باشد که عملکردی مشابه تروپونین در عضله اسکلتی دارد. کلسیم-کالدمولین به کالدمون اتصال یافته و با اثر بر آزادسازی آن از اکتین، امکان انقباض را فراهم می‌سازد. عضله صاف فاقد شبکه سارکوپلاسمی مشخص می‌باشد و Ca^{2+} مورد نیاز انقباض از خارج سلول تأمین می‌شود.

1 Adheren junctions

2 Cadherin

3 Catenin

4 Caldesmon

کانال‌های یونی و بیماری عضله قلب

کانال‌های یونی در بچه‌دار - ولتاژی در عضلات قلب، همانند انواع موجود در بافت‌های دیگر، تیار به یک زمان محدود باز یافت بعد از برانگیختن دارند. قلب به‌طور پیوسته و ریتمیک منقبض و شل می‌شود، در غیاب مشکلاتی نظیر آریتمی، فیبریلاسیون و احتمالاً مرگ، تغییر قابل توجهی را پیدا نمی‌کند. زمان باز یافت بین انقباضات عضله قلب بر روی الکترو-کاردیوگرام‌ها به‌صورت فواصل QT اندازه‌گیری می‌شوند شروع فاز برانگیختن، باز شدن کانال‌های Na^+ برای یک مدت محدود می‌باشد. Na^+ وارد سلول شده و سبب دپولاریزاسیون می‌شود سپس کانال‌های K^+ باز شده تا K^+ بتواند از سلول خارج شود. هر دو این یون‌ها در جهت شیب‌های

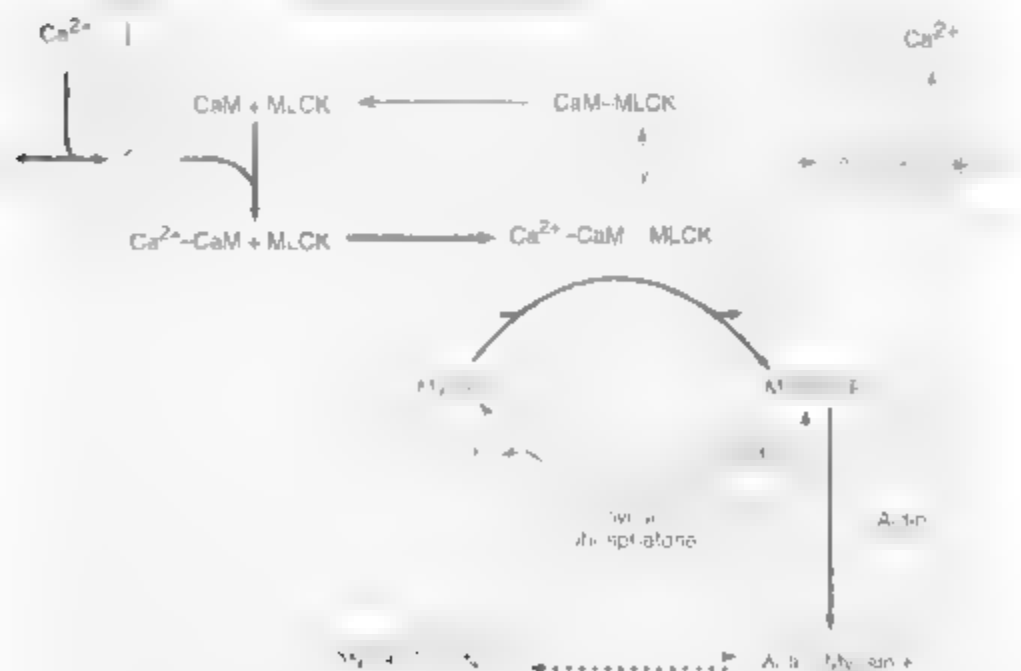
غلطت شیمیایی مربوطه جریان می‌یابند. باز شدن کانال‌های K^+ برای خاموش سازی پتانسیل عمل مهم است. حالات ارثی تحت عنوان سندروم QT طولانی^۱ یا LQTS با ژن‌هایی در ارتباط هستند که بر روی کانال‌های K^+ (mink, HERG, KVLQT1) و کانال‌های Na^+ (SCN5A) اثر می‌گذارد. نقص در کانال‌های موجود در عضله قلب سبب مرگ ناگهانی می‌شود. این حالت به‌خصوص در افراد جوانی که از نظر فیزیکی فعال هستند، آنهایی که هرگز الکتروکاردیوگرام نداشته‌اند، و یا اطلاعی در خصوص LQTS خود ندارند، مشاهده می‌گردد. میزان شیوع این حالت ۱ در ۱۰,۰۰۰ است.

1 Long QT syndrome

یون‌های کلسیم نقش مهم دیگری در انقباض عضله صاف دارند. مکانیسمی برای

تنظیم کلسیمی عضله صاف شامل سه مرحله است: (۱) ورود کلسیم به سلول از طریق کانال‌های Ca^{2+} - CaM (۲) تشکیل کمپلکس Ca^{2+} - CaM (۳) فعال‌سازی MLCK توسط کمپلکس Ca^{2+} - CaM (۴) رنجیر سبک میوزین توسط MLCK (۵) یک رنجیر سبک میوزین فسفریله سبب تحریک Mg^{2+} - ATPase می‌شود،

ar.ir



شکل ۲۳-۲۹ یک نمایش شماتیک مکانیسم تنظیم انقباض عضله صاف. پیکان‌های ضخیم مسیر ایجاد کنش و پیکان‌های نازک مسیر رهایی از کنش را نشان می‌دهند. بیشترین فعالیت Mg^{2+} - ATPase در کمپلکس کس میوزین-P وجود دارد. محف‌ها CaM کالمودولین و MLCK کیناز رنجیر سبک میوزین

میوزین می‌شود که انرژی مورد نیاز برای فرایند انقباضی را فراهم می‌کند، و (۶) انقباض توسط یک میوزین فسفاتاز و یا انتقال Ca^{2+} به خارج سلول، متوقف شده یا کاهش می‌یابد. مراحل بیوشیمیایی بسیار بیشتری در تنظیم انقباض عضله صاف نقش دارند، مرحله‌ای که می‌تواند توسط هورمون‌ها و عوامل دیگری نظیر NO و cGMP تنظیم شوند. این تعاملات متنوع این قابلیت را به عضلات صاف می‌دهند که بتوانند درجات مختلف کشش را ایجاد کرده و آن را برای دوره‌های زمانی طولانی حفظ کنند.

دخایر انرژی انقباض عضلانی

در عضله طبیعی، به دلیل افزایش فعالیت متابولیک و عمل کراتین فسفوکیناز و آدنیلات کیناز، غلظت ATP حتی طی فعالیت شدید نسبتاً ثابت باقی می‌ماند. کراتین فسفوکیناز انتقال فسفات از فسفوکراتین به ADP را به طریقی کاتالیز می‌کند که از نظر انرژی مساعد است



وقتی فعالیت متابولیکی برای رفع نیاز به ATP کافی نباشد، کراتین فسفوکیناز به حفظ مقدار سلولی ATP کمک می‌کند. در نهایت، در صورتی که ATP می‌رسد که به کسری برسد می‌کند.



واضح‌ترین نتیجه فیزیولوژیک تخلیه ATP، ایجاد یک حالت سختی^۱ می‌باشد. اثرات تخلیه ATP عبارتند از (۱) غلظت Ca^{2+} داخل سلولی دیگر تحت کنترل قرار ندارد و (۲) میوزین منحصراً به شکل کمپلکس میوزین-ADP و متصل به اکتین باقی می‌ماند، حالتی که به آن جمود نعشی^۲ گفته می‌شود. بیاد دارید که ATP برای تفکیک کمپلکس اکتین-میوزین مورد نیاز می‌باشد.

کلاس‌های دیگر میوزین‌ها و مونورهای ملکولی

در ژنوم انسان، هجده کلاس میوزین مورد شناسایی قرار گرفته است. اینها معمولاً به صورت میوزین-۱ و به دنبال آن اعداد رومی ۱ تا XVIII نوشته می‌شوند. میوزین‌های اسکلتی، قلبی و عضله صاف همگی در کلاس II قرار دارند و عباوین ژنی MYH1 تا MYH8 را برای اسکلتی یا قلبی و MYH11 برای عضله صاف دارند. در کلاس II همچنین چندین میوزین غیرعضله‌ای وجود دارد.

1 Rigor

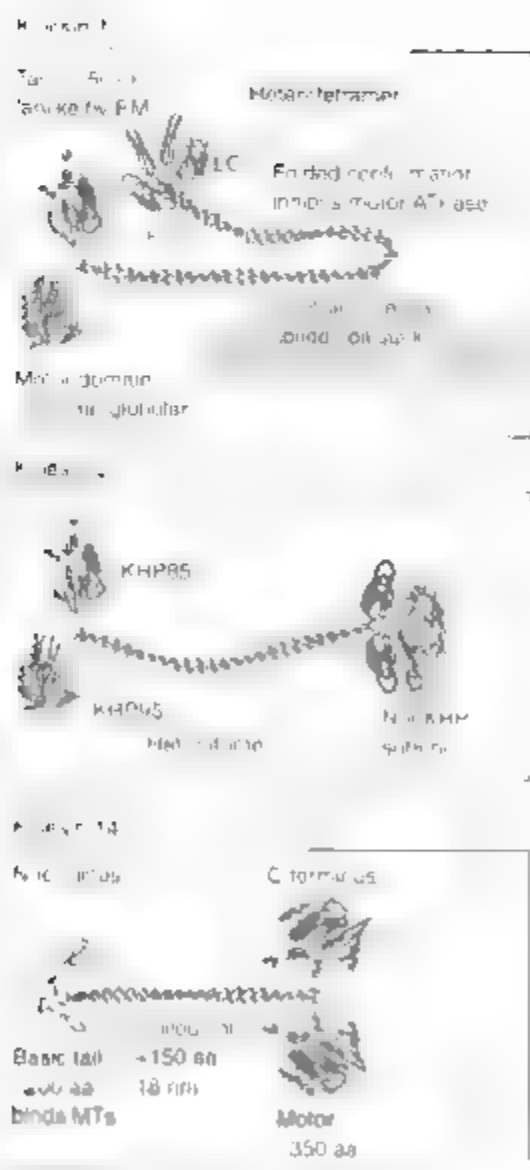
2 Rigor mortis

گیرین ها، میوزین V در حرکت خود حالت پیشروندگی را نشان می دهد و در طول یک فیبر اکتینی، گام هایی^۱ به طول حدود ۳۶ nm برمی دارد. سرعت حرکت میوزین V محدود به جدایی ADP و اتصال ATP می باشد که سبب جدایی سر آویخته شده میوزین V از اکتین می شود. میوزین VI در اکثر سلول ها و بافت ها بیان می شود. ناحیه گردنی امتداد یافته بوده و حاوی یک ناحیه اتصال به کالمدوبین (موتیف IQ) در هر سر است. میوزین VI یک ماکول دیمری با یک دم سری شده است که دو انتهای گلولی (یکی برای هر سر) دارد. نقص در ژن این پروتئین سبب مشکلات نسجی می شود که با نقص هایی در حرکت موهای موجود در گوش داخلی مرتبط می باشد برخلاف بحث های قبلی، این میوزین می تواند در هر جهتی حرکت کند.

گیرین ها

گیرین ها موتورهای ملکولی میکرونویول-محور هستند. ینها همانند برخی انواع میوزین ها تولید فیلمان نمی کنند، ولی به طریق مشابه موتورهای میوزینی اکتین-محور، از طریق ایجاد تغییرات کوئورماسیونی ناشی از اتصال و هیدرولیز ATP سبب حرکت می شوند. نواحی دومنی گیرین ها دارای یک ساختمان مرکزی مشابه و یک شدت بسیار بالای همپوشانی ساختمان دوم، به خصوص در نواحی احاطه کننده دومن های کاتالیتیک، با میوزین هستند. چندین ناحیه موجود در این دسته مرکزی دارای عناصر ساختمانی دوم کاملاً همپوشان هستند، ولی محور بوده و با همپوشانی در ریمه های مشابه از یکدیگر جدا می باشند. دومن های موتوری گیرین ها کوچکتر از میوزین ها هستند. یکی از فعالیت های اصلی این پروتئین های موتوری، اثر بر حرکت بار داخل سلولی می باشد: وریکول ها، اندامک ها، روتین های دستگاه میتوز، کروموزوم ها، mRNA، پروتئین ها و سایر اجزاء تشکیل دهنده سلول. ۱۴ کلاس گیرین وجود دارد. ساختمان برخی از آنها شناخته شده می باشد. عناصر ساختمانی حداقل چند گیرین در شکل ۲۳-۴۰ نشان داده شده است و اینها برخی تنوع های ساختمانی این کلاس موتورهای ملکولی را نشان می دهند. گیرین ها در گونه های مختلفی یافت شده اند و برخی از فعالیت های آنها در انسان از آنالیز و جهش های القاء شده در این پروتئین ها و در گونه های حیوانی دیگر استنباط شده است. در اکثر موارد، گیرین ها بار را به سمت انتهای به علاوه^۲ میکرونویول ها حرکت می دهند.

گیرین ۱- موتوری برای انتقال آکسونی سریع (ص ۱۲۶۳) می باشد. از میان بارهایی که این موتور انتقال می دهد، می توان به وریکول های حاوی پروتئین هایی نظیر انواع تولیدکننده کانال های یونی دو طول آکسون طی نمو، پروتئین های وریکول سیپاسی، و آنهایی که در انتهای آکسونی با آنها تعامل می کنند نظیر میتاکسین و سیناپتوتگمین، اشاره نمود. این گیرین منحصراً در بافت عصبی انسان بیان می شود. جهش های گیرین ۱- ممکن است منجر به نقص هایی در انسان شوند که با علائم متنوعی نمایان می گردند.



شکل ۲۳-۴۰ ساختمان های گیرین ساختمان های گیرین ۱-، گیرین ۲- و گیرین ۱۴ نشان داده شده اند

کینزین-۲ در حرکت‌های مرتبط با غشاء در آکسون‌ها، آکسوم‌ها، و ملانوفورها نقش دارد. نشان داده شده که این کینزین در انتشار ملانوم‌ها در ملانوفورهای ماهی نقش دارد. کینزین-۲ در انسان یافت نشده است، ولی بیماری‌های انسانی وجود دارند که با کمبود انتشار و یا حرکت گرانول‌های حاوی ملاتین ارتباط دارند، نقصی که ممکن است در انسان بیشتر با نقص در میورین-۷ ارتباط داشته باشد.

کینزین-۴ با حفظ دوقطبیت دوک^۱ و حرکت کروموزوم‌ها به صفحه متافاز ارتباط دارد. **کینزین-۵** با دستگاه میتوز تقسیم سلولی ارتباط دارد و در جداسازی سانترومرها و جسم قطبی دوک شرکت می‌کند.

کینزین-۶ طی تلوفاز در جسم میانی دوکی^۲ وجود دارد و تصور می‌رود لغزش فیبرهای دوک در مراحل آخر انافاز را وساطت کند که ممکن است برای طویل ساری دوک و جداسازی کروموزوم‌ها لازم باشد.

کینزین-۷ نیز با کروموزوم ارتباط داشته و یک ارتباط مستقیم بین کروموزوم‌ها و میکروتوبول‌های دوک برقرار می‌کند.

کینزین-۱۳ نیز یک کینزین کروموزومی است که احتمالاً در حرکت میتوتیک کروموزوم نقش دارد.

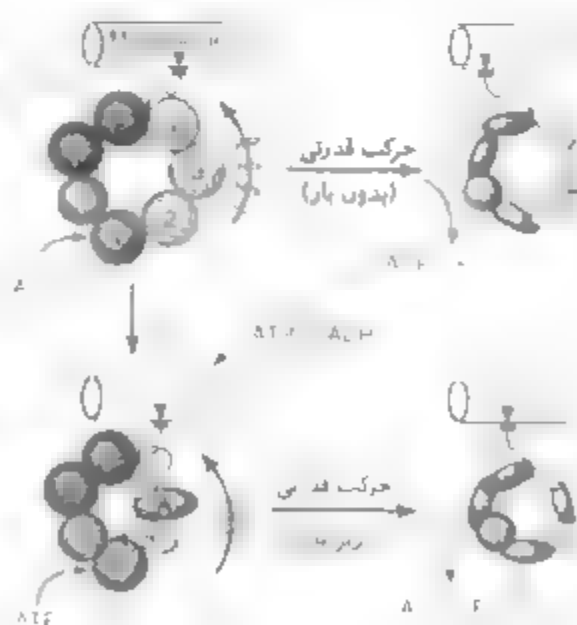
کینزین-۱۴ از جمله موتورهای آنها-منها^۳ همانند کینزین میتوتیک Ncd موجود در *Drosophila* می‌باشد، که در مرحله انافاز حضور عمل می‌کند. پس از پایان انافاز، موجود در اووسیت‌ها قرار می‌گیرد.

کینزین‌های ۱- و ۲- ارتباط بیشتری با مواد مورد بحث در این فصل دارند، در حالی که بقیه، جنبه‌های عمومی، تقسیم سلول و حرکت حرم، محلی مرتبط با فرایند در ارتباط هستند.

دینین

دوک‌ها پس از موتورهای دینین وجود دارد آکسوم- که بر روی حرکت بارها و متاب‌ها سوار می‌گذارند و سیتوپلاسمی که بر روی انتشار و سازماندهی ساختمان‌های سیتوپلاسمی مؤثر هستند. این فعالیت‌ها عبارتند از دسته‌بندی و حرکت پروتئینی؛ سازماندهی کروموزومی طی مراحل مختلف عملکرد آن؛ توزیع و یا توزیع مجدد اندامک‌هایی نظیر اندوزوم‌ها، بیروزوم‌ها و موارد دیگر؛ و انتقال آکسونی رو به عقب- جابه‌جایی بار در خلاف جهت اکثر گیرین‌ها.

ساختمان دینین بسیار پیچیده‌تر از دو کلاس دیگر موتورها است. دینین یک ساختمان حلقوی صفحه‌ای هفت حصی دارد که حرم مکانیکی در کل حدود ۱۰-۱۲ میکرون می‌باشد یک محاسب دینین می‌تواند دینین-۲۳-۴۱ باشد داده شده است



ساختار ۲۳-۴۱ دینین به عنوان یک موتور آکسونی عمل می‌کند. فعالیت دینین سیتوپلاسمی به عنوان یک جرح دنده در پاسخ به بار

جدول ۹-۲۳ • برخی پروتئین‌های شرکت‌کننده در انعقاد، کنترل و حل لخته خون

فاکتور	نام	محل	مشخصه	غلظت*
I	فیبرینوژن	هر دو		۰.۹
II	پروترومبین	هر دو	حاوی ریشه‌های Gla در انتهای آمینو	۰.۱۴
III	فاکتور بافتی	خارجی	پروتئین ترانس ممبران	-
IV	یون‌های کلسیم	هر دو		
V	پرواکسلرین (Proaccelerin)	هر دو	کوفاکتور پروتئینی	۰.۰۳
VII	پروکاینورتن (Proconvertin)	خارجی	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰.۰۱
VIII	فاکتور صدهموفیلی	داخلی	کوفاکتور پروتئینی	۰.۰۰۰۳
IX	فاکتور کریسمس	داخلی	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰.۰۸۹
X	فاکتور استوارت	هر دو	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰.۱۳۶
XI	پیشرو ترومبوپلاستین (Thromboplastin antecedent)	داخلی	آندوپیتیداز	۰.۰۳۱
XII	فاکتور هاگمن	داخلی	آندوپیتیداز	۰.۳۷۵
XIII	پروکایناتین	هر دو	ترانس پیتیداز	۰.۰۳۱ ^b
	α_1 سی-گلوبولین		مهارکننده پلازمین	۰.۹۵۳
	α_2 سی-گلوبولین	هر دو	مهارکننده ترومبین	۰.۳۰
	فیبروژن	هر دو	مهارکننده ترومبین	۰.۳۶۲
	HMWK ^c	داخلی	پروتئین گیرنده	۰.۰۳۷
	α_2 ماکروگلوبولین	داخلی	مهارکننده پروتئین	۰.۲۹
	پلازمین		ریموژن/ حل لخته	۰.۲۴
	پلازمین	داخلی	ریموژن/ فعال‌کننده فاکتور XII	۰.۵۸
	پلازمین	(هر دو)	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰.۰۶۵
	مهارکننده پلازمین		مهارکننده پروتئین C	۰.۰۷۰
	پلازمین	(هر دو)	کوفاکتور حاوی ریشه‌های Gla	۰.۰۳۰
	پلازمین	هر دو	کوفاکتور حاوی Gla برای مهارکننده پروتئین Z	۰.۰۰۸
	مهارکننده پلازمین	هر دو	مهارکننده فاکتور Xa	۰.۰۰۸
	TTFPI ^d		مهارکننده مسیر فاکتور Xa	۰.۰۰۳

* غلظت‌ها تقریبی و برحسب میلی‌مولار هستند.

^b این مقادیر غلظت‌های تقریبی موجود در محلول می‌باشند، زیرا برخی در پلاکت‌ها به صورت کمپلکس با سایر پروتئین‌ها وجود دارند.

^c این فاکتور احتمالاً به صورت هم FVII و FVIIa در گردش خون وجود دارد.

^d HMWK عبارتست از پلیمر با وزن مولکولی بالا.

^e TTFPI مهارکننده مسیر فاکتور بافتی است که قلاً تحت عنوان فاکتور انعقادی همراه با لیپوپروتئین (Lipoprotein) نامیده می‌شود.

سطوح آنتی‌جنی در اثر پاره‌شدن پوشش آندوتلیال عروق خونی نمایان می‌شوند، به همین طریق جایگاه‌های اتصال و فعال‌سازی برای فاکتورهای پروتئینی اختصاصی در معرض قرار می‌گیرند که انعقاد را در مسیر داخلی آغاز می‌کند. به‌طور مشابه، خارجی براساس این

مشاهده شده است که یک فاکتور خارجی نسبت به خون موجود در گردش خون وجود دارد که انعقاد خون را تسهیل می‌کند. این فاکتور را فاکتور III یا فاکتور بافتی گویند که یک پروتئین غشایی داخلی است که در محل پارگی عروق خونی در معرض قرار می‌گیرد. انعقاد خون بر روی غشاء در محل آسیب، با مسیر داخلی یا خارجی، آغاز شده و ادامه می‌یابد. شدت بالای ضرورت و وابستگی بین این دو مسیر وجود دارد که بر روی فرایند انعقاد خون تأثیر می‌گذارد.

در این قسمت، فاکتورهای انعقادی در شکل غیرفعال با حرف «F» و به دنبال آن اعداد رومی مختص آن فاکتور، برای مثال FVII برای فاکتور VII، نمایش داده می‌شود. حرف «a» اشاره به اشکال فعال شده دارد، برای مثال FVIIa شکل فعال شده فاکتور VII را نشان می‌دهد.

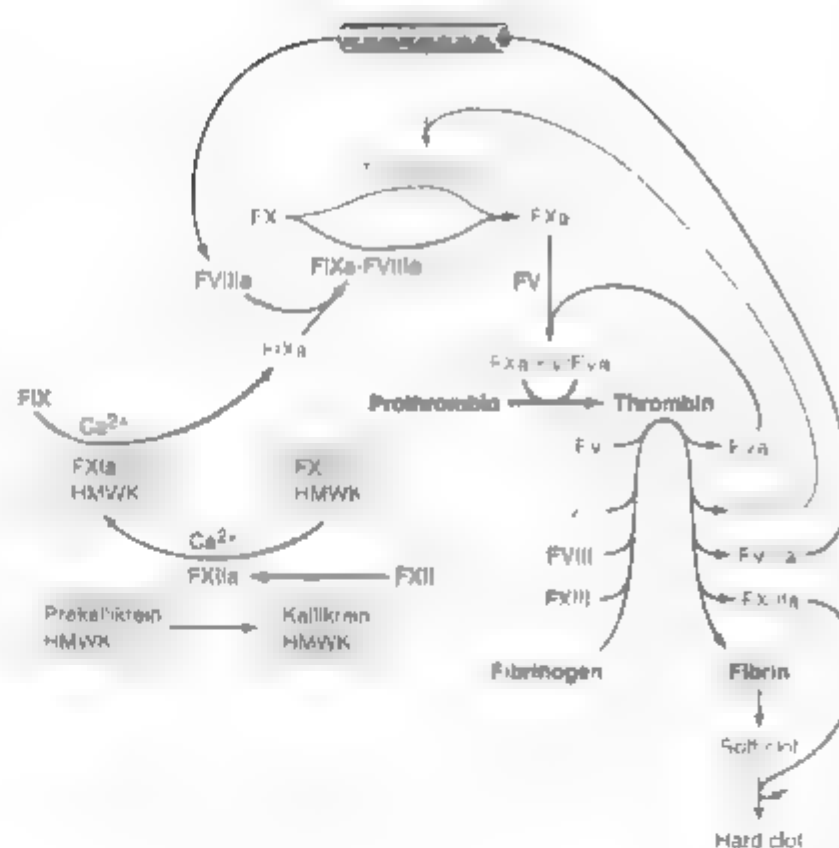
فاز پیش‌انعقاد هموستاز (فاز ۱)

مسیر خارجی تولید یک لخته خون را آغاز می‌کند. این موضوع از آنالیزهای کیمیایی ظهور و غلظت‌های مربوط به پروتئین‌های مختلف و ریموزن‌های درگیر در انعقاد خون نشان داده شده است. مسیر خارجی با یک ماده به نام فاکتور بافتی (TF) آغاز می‌شود. TF یک پروتئین غشایی است که در محل پارگی عروق خونی در معرض قرار می‌گیرد. TF با فاکتور VII (FVII) که در خون به صورت غیرفعال (FVII) وجود دارد، پیوند می‌کند و آن را به شکل فعال (FVIIa) تبدیل می‌کند. FVIIa سپس فاکتور X (FX) را به شکل فعال (FXa) تبدیل می‌کند. FXa سپس فاکتور II (FII) را به شکل فعال (FIIa) تبدیل می‌کند. FIIa سپس فاکتور I (FI) را به شکل فعال (FIa) تبدیل می‌کند. FIa سپس فاکتور XIII (FXIII) را به شکل فعال (FXIIIa) تبدیل می‌کند. FXIIIa سپس فاکتور XIII (FXIII) را به شکل فعال (FXIIIa) تبدیل می‌کند. FXIIIa سپس فاکتور XIII (FXIII) را به شکل فعال (FXIIIa) تبدیل می‌کند.

مسیر خارجی و شروع انعقاد

فاکتور بافتی^۱ (TF)، یا FIII، یک گیرنده غشایی است که فاز پیش‌انعقاد را آغاز می‌کند. TF یک پروتئین ترانس‌ممبران با ۲۶۳ اسید آمینه است که در محل پارگی شدن پوشش اندوتلیوم عروق خونی در معرض قرار گرفته و گیرنده‌ای را برای اتصال FVII فراهم می‌سازد. به دنبال آسیب، ریشه‌های ۱ تا ۲۱۹ در سمت خارج سلولی غشاء در معرض قرار می‌گیرند. FVII یک پروتئین حاوی ۷-کربوکسی‌گلوتامیل (Gla) است که تنها در حضور Ca^{2+} به فاکتور بافتی اتصال می‌یابد. کمپلکس حاصل (FVII- Ca^{2+} -TF) کمپلکس آنزیمی ابتدایی مسیر خارجی است که فعالیت آن در شروع انعقاد خون از طریق فعال‌سازی FX به FXa می‌باشد: - فاکتور قسمت کاتالیتیکی کمپلکس آنزیمی (FXa:FV) می‌باشد که مسئول تولید ترومبین - و ترومبین است. TF و FVII مختص مسیر خارجی هستند و لزوماً شامل تمامی اجزاء صلی آن می‌باشند. شکل ریموزن FVII در ابتدا از طریق تبدیل پروتئین - پروتئین حاصل

1 Tissue factor



شکل ۲۳-۴۲ نمایش شماتیک طرح انعقاد خون واکنش‌های مسیر خارجی با رنگ قرمز، انواع مربوط به مسیر داخلی با رنگ آبی، و انواع مشترک برای هر دو مسیر. رنگ سیاه نشان داده شده‌اند محصولات انتهایی اصلی این طرح به رنگ زرد هستند. لا وروبه در قسمت پایین دست شکل اشاره به پیچ پروتئینی دارد که در معرض تجزیه پروتئولیتیک توسط ترومبین می‌باشند. اشکال غیرفعال در سمت چپ و اشکال فعال شده در سمت راست U وارونه قرار دارند. FXII متصل به عشاء سبب فعال‌سازی پروکالکترین به کالیکترین می‌شود که خود XII را به XI فعال می‌کند. این واکنش‌ها به شکل دورهای انجام می‌شوند. مخفف HMWK کسورن بالا می‌کونی بالا فاکتورهای فعال‌سده با یک هم مشخص می‌شوند.

از اتصال آن به TF فعال می‌گردد. در ادامه، مقادیر بیشتر FVII از طریق شکست پروتئولیتیک اختصاصی توسط ترومبین فعال می‌شود. FVIIa در گردش خون نیمه عمر طولانی دارد و به صورت ضعیف مقدار کمی در وجودش موضوع فایده سرخاسی است. زیر FVIIa زمان تشکیل کمپلکس با TF فاقد فعالیت کاتالیتیکی می‌باشد.

تشکیل ترومبین

FXa و FV کمپلکسی را تشکیل می‌دهند که گاهی به آن پروترومبیناز گفته می‌شود، زیرا طی یک واکنش تجزیه پروتئولیتیک، تشکیل ترومبین از پروترومبین را کاتالیز می‌کند. این میزاد نسبتاً کم ترومبینی که در این فاز تولید می‌شود (شکل ۲۳-۴۲)، علاوه بر هدف نهایی خود در تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، فعال‌سازی FV، FVII، FVIII و FXIII (تمامی این اجزاء در سمت چپ قوس معکوس شکل ۲۳-۴۲ قرار دارند) را کاتالیز می‌کند. ترومبین با شکستن چهار پیوند با بار شدیداً منعی از دومین مرکزی فیبرینوژن، تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را انجام می‌دهد. این پیوندهای دارای بار منعی فیبرینوژن مانع از تجمع آن می‌شوند. وقتی این پیوندها توسط ترومبین برداشته می‌شوند، فیبرین‌های حاصل می‌توانند به صورت یک شبکه تجمع یافته و تولید لخته نرم^۱ کنند.

واکنش‌های مسیر داخلی

در شکل ۲۳-۴۲ واکنش‌های مسیر داخلی نیز نشان داده شده‌اند. به دنبال آسیب پوشش

1 Soft clot

به وسعت عروق حویلی مسطح سومی غشاء در معرض قرار می‌گیرد. ریزور- FXII مستعد به مقداری از این سطوح آنیونی اتصال یافته و متحمل یک تغییر کونفورماسیونی می‌شوند که همراه با افزایش 10^4 تا 10^5 برابر فعالیت کاتالیتیکی آن می‌باشد. پره‌کالیکترین و FXI بر روی هادی هستند که در گردش خون به سکن کمپلکس، کسپوزن با ورن ملکولی بالا (HMWK) به صورت کمپلکس FXI-HMWK، تمپلکس prekallikrein-HMWK وجود دارند. FXI و پره‌کالیکس، در سطح عامل HMWK، به محل‌های جدیدی اتصال می‌یابند که در اثر آسیب در سطوح عسائی در معرض قرار گرفته‌اند. بدین ترتیب، ریزورژن‌ها به محل آسیب و در نزدیکی FXII آورده می‌شوند. شکل فعال شده متصل به حاء FXII بر روی سکن ر به کالیکترین فعال می‌باشد که حد یک شکست پرو-سکن FXII را به‌طور دائمی فعال نموده و تولید FXIIa می‌کند. آنگاه XIIa فعال شده توسط کالیکترین، مقادیر بیشتر پره‌کالیکترین را به کالیکترین فعال می‌سازد که خود طی یک چرخه اتوکاتالیتیک، XII بیشتری را به XIIa فعال می‌سازد.

FXI موجود در کمپلکس متصل به غشاء HMWK، با یک تحزیه پروتئولیتیک توسط FXIIa به FXIa فعال می‌گردد. FXIa سطح به فعال شدن FXI به FXIa می‌سود. اساس بالینی ۱۴-۲۳) که در حضور FVIIIa، سبب فعال‌سازی FX به FXa نیز می‌گردد.

مستبر داخلی اساساً یک آبشار چهار-مرحله‌ای است که با فعال‌سازی تماسی FXII، فعال‌سازی اتوآرشد FXII و کمپلکس شروع شده و تولید FXIIa می‌کند. مرحله ۱ سس FXI به سطح FXIIa فعال می‌سود. مرحله ۲، FXIa سبب فعال شدن FX به FXI می‌گردد که خود در مرحله ۳، FXIa سبب فعال شدن FX به FXI می‌گردد. در صورتی که هر ملکول فزیم فعال شده، فعال‌سازی ۱۰۰ ملکول آنزیم بعدی این آبشار را کاتالیز کند، میران تقویت در مسیر داخلی برابر 1×10^6 خواهد بود. همان‌طور که در دیاگرام نشان داده شده است، سس شدن، قوس‌های پس‌بوردی متعددی سبب تسریع فرایند کلی و تولید لخته فیبری می‌باشد. به‌دین‌میزر می‌گردد طی این مدت، FXIII که توسط ترومبین فعال شده است (گوشه سمت راست پایین شکل ۲۳-۴۲)، به عنوان یک ترانس‌گلوتامیناز (اغلب تحت عنوان ترانس‌گلوتامیناز مورد اشاره قرار می‌گیرد) تولید اتصالات عرضی بین موهرهای فیبرینی لخته نرم را کاتالیز کرده تا یک لخته سخت^۱ به‌وجود آید. این کل فریند تشکیل لخته است.

تشکیل میخ پلاکتی

ترومبین سبب می‌شود که پلاکت‌ها توده‌ای را در محل آسیب به‌وجود آورند. سلول‌های اندوتلیال حادین یک گیرنده ترومبینی هستند که عسوی^۲ حاد شده تحت سطح عروق عسائی گساده می‌باشد. این گیرنده به‌دنبال آسیب در معرض قرار گرفته و توسط α -ترومبین فعال می‌شود. تجمع پلاکت‌ها با اتصال به این گیرنده فعال شده تسهیل می‌شود. علاوه بر تولید یک میخ

1 High-molecular-weight kininogen

2 Hard clot



نقص‌های مسیر داخلی: کمبود پره‌گالیکرئین

اجزاء مير داخلى شامل فاکتور XII (فاکتور هاگمن)، فاکتور XI، پروهکاليکريئين (فاکتور فيلچر) و کيسوزن با وزن ملکولى بالا مى باشند. به نظر مى رسد باهمجاری هاى ارثى در هر کدام از ايشا از نوع اتورومال معيوب بوده و همراه با افزايش در زمان ترومبوسلاستين نسبي فعال شده (APTT) مى باشند. کمبود فاکتور XI مستقيماً هم به یک همجاری حوربرين التى بست در کمبود پروهکاليکريئين (فاکتور فيلچر)، تصحيح خودکار بعد از طولانى شدن فاز قبل انکوباسيون ارمايش APTT رخ مى دهد. اين موضوع با فعال سارى فاکتور XII توسط یک مکانيسم اتوکاتاليتيک توجيه مى شود. اين واکنش در کمبود پروهکپکريئين بسيار آهسته است، زيرا امکان رخداد خود فعال سارى متقابل سريع بين فاکتور XII و پروهکاليکريئين وجود ندارد. کمبود پروهکاليکريئين ممکن است ناشى از کاهش ميزان پروتئين سنتز شده

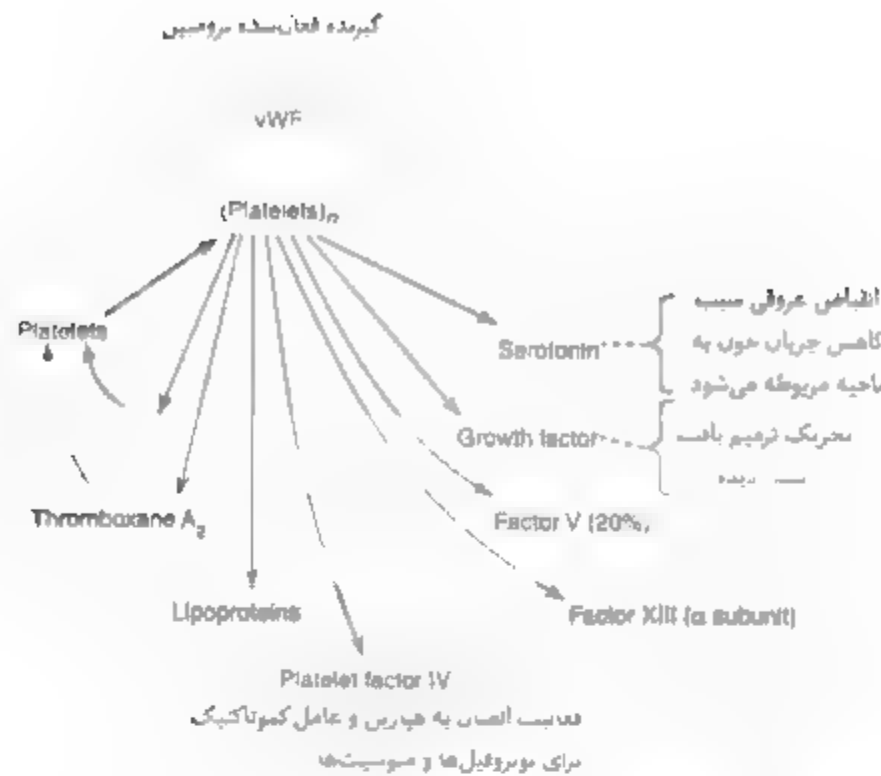
باشد، تا این که به واسطه تغییر ژنتیکی در خود پروتئین رخ دهد که با توانایی آن در فعال سازی یا توانایی آن در فعال سازی فاکتور XII تداخل کند. به دلیل ششخت ناقص از ساختمان این ژن یا پروتئین، امکان تشریح مکانیسم این کمبود وجود ندارد. هر چند ما استفاده از آزمایش های مناسب می توان کمبودهای اختصاصی مسیر داخلی را در یک محل مشخص نمود. این آزمایش ها می تواند شامل اندازه گیری میزان هر کدام از فاکتورها در بلاسما و یک آزمایش APTT با یا بدون زمان قبل بکوباسیون طولانی باشد. در یک دختر ۹ ساله با APTT طولانی، میزان ویتامین دار پروکالیکرین کمتر از یک پنجاهم حداقل میزان طبیعی بود. با یک آزمایش ایمونولوژیکی (حبر - ۲۵ - ۲۰) نشان داده شد که ستر یک عملکرد ما عملکرد

یلاکت یا لاکت ها همچنین متحمل یک مسیر متابولیک را در دست می آید ADP سوخت و
در طی ناحیه فسفوسنتز ها و پیوسته های می شود که به مقدار زیاد باقی کمک می سازد
سال ۲۳-۲۲ تنها همچنین یک کمترین پیوسته به نام وایتور فواید سال (۱۷۷۱) ر
آزاد می کنند که در نواحی از آسیب تغلیظ شده و ارتباطی را بین گیرنده در معرض قرار گرفته و
یلاکت ها فراهم می سازد.

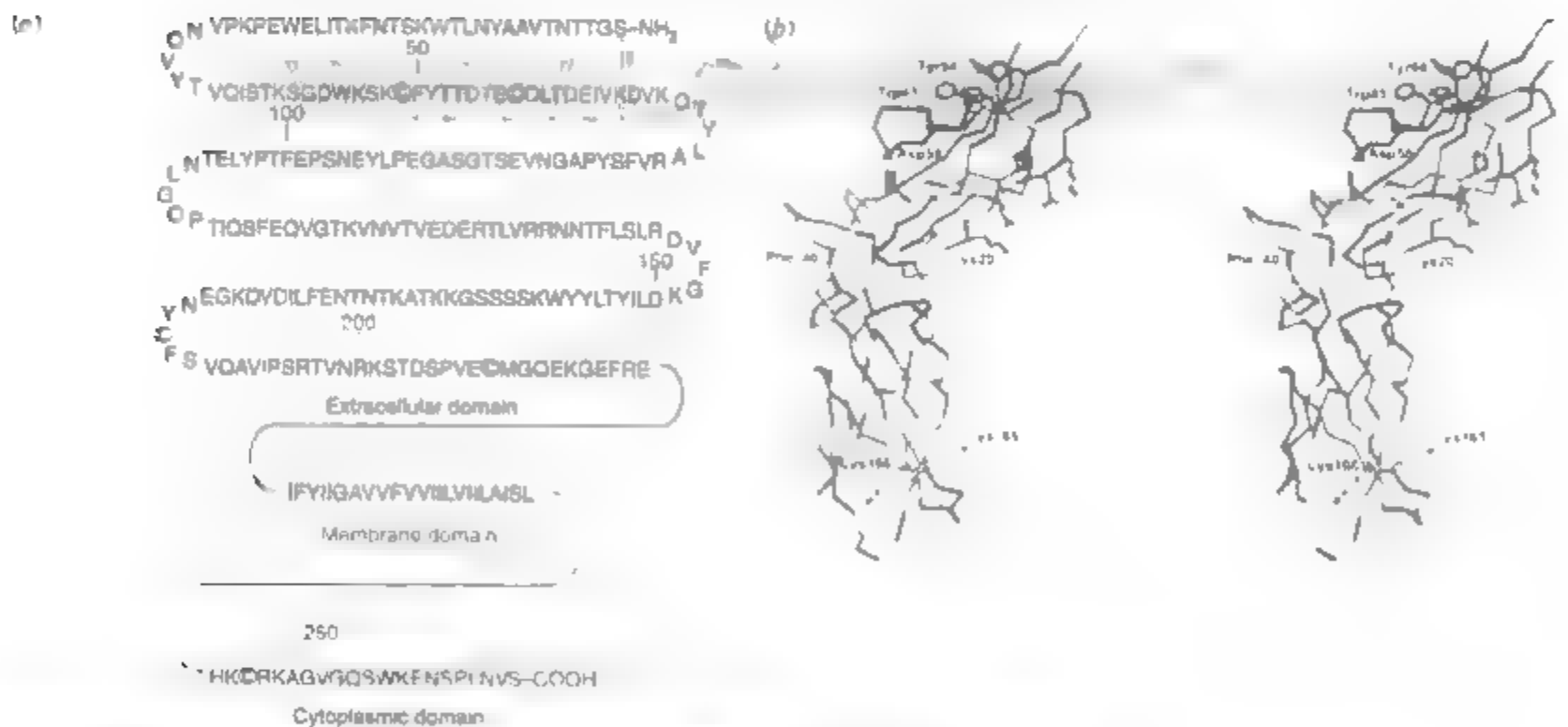
تجمع پلاستی از نظر آزدسازی ADP و ترومبوسکان A_2 اتوکاتالینیک می باشد. پروتئین دیگری که از پلاکت ها آزاد می شود، FIV می باشد که به عنوان یک پروتئین اتصالی هپارین^۲ مانع تشکیل نارس کمپلکس های هپارین-آنتی ترومبین III شده و سلول های دارای فعالیت صیدالتهایی را به محل آسیب فرامی خوانند. حدود $20\% / FV$ و شکلی از FXIII با ترانس-گلوتامیناز، در پلاکت ها وجود دارند. آندوتلیوم عروقی طبیعی سالم به چند دلیل به پلاکت ها اتصال نمی یابد: (۱) گیرنده ها و سایر عناصر در معرض قرر ندارند، (۲) فعال کننده های بطیر ADP سریعاً تجزیه شده و به میزان کافی برای تأثیر وجود ندارند، و (۳) آندوتلیوم پروستاگلندین (PGI_2) را ترشح می کند که یک مهارکننده قوی تجمع پلاکتی است.

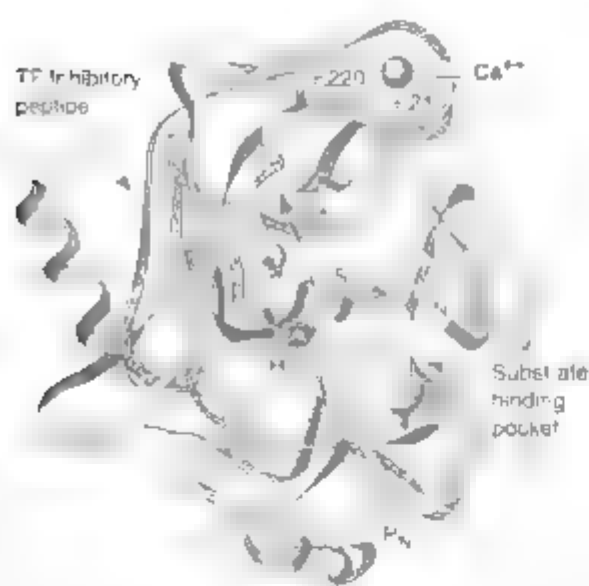
برخی خصوصیات پروتئین‌های درگیر در تشکیل لخته

فاکتور بافتی: (TF یا FIII)، (شکل ۲۴-۲۳) یک پروتئین عرصه‌بخشایی با ۲۶۳ سید آمینه است. ریشه‌های ۲۴۳-۲۴۴ در سمت مستورولی غشاء قرار دارند. ریشه‌های ۲۲۰ تا



شکل ۲۳-۴۳ فعالیت پلاکت ها در انعقاد خون





شکل ۲۳-۴۵ نمایش ساختمان نواری دومین پروتئاز فاکتور VIIa بوار تیره که به عنوان «پپتید مهار کننده» نشان داده شده است. قسمتی را نشان می‌دهد که در اتصال به فاکتور یافتنی نقش دارد. تریاد کاتالیتیک در پاکت اتصال به سوبسترا به صورت S-H و D نشان داده شده است که به ترتیب برای His-193، Ser-344 و Asp-338 می‌باشند. پیکانی که به صورت P₁-P₂ نشان داده شده است، در ناحیه اتصال به سوبسترا قرار دارد.

تشکیل کمپلکس ابتدایی مسیر خارجی به‌وجود می‌آورد. این دومین گلیکوزیده بوده و چهار ریشه سیستین دارد. در شکل ۲۳-۴۴b یک نمایش فضایی برشی از آن نشان داده شده است که برخی اسید آمینه‌های درگیر در اتصال به FVII را مشخص می‌کند. فاکتور VII یک نمایش ساختمان رویانی سه-تعدی FVIIa در شکل ۲۳-۴۵ نشان داده شده است. نواحی تعامل به TF، اتصال Ca^{2+} ، و پاکت اتصال سوبسترا مشخص شده‌اند (ارتباط بالایی ۱۷-۲۳).

فاکتور X یک نمای فضایی FXa در شکل ۲۳-۴۶ نشان داده شده است. هر دو مسیر خارجی و داخلی منتهی به تولید FXa می‌شوند. FXa جزء کاتالیتیک کمپلکس FXa:FVa است.

فاکتور V: FV فاقد فعالیت کاتالیتیک است، ولی یک کوفاکتور پروتئینی برای FXa می‌باشد. در شکل غیرفعال، مقداری فعالیت به عنوان کوفاکتور دارد، ولی بعد از فعال‌سازی به FVa بسیار فعال‌تر می‌شود. FV یک پروتئین ۳۳۰ kDa است که در اثر تجزیه پروتئولیتیک در محل Arg¹⁵⁴⁵ و Arg¹⁰⁹ فعال می‌شود. FVa هترودیمیتر متشکل از یک دومین انتهایی آمینو (۱۰۵ kDa) و یک دومین انتهایی کریوکیل (۷۴ kDa) می‌باشد که توسط Ca^{2+} به شکل غیرکووالان در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند (شکل ۲۳-۵۱). سوبسترای کمپلکس FXa:FVa به‌طور کلی به‌صورت زیر نمایش داده شده است.

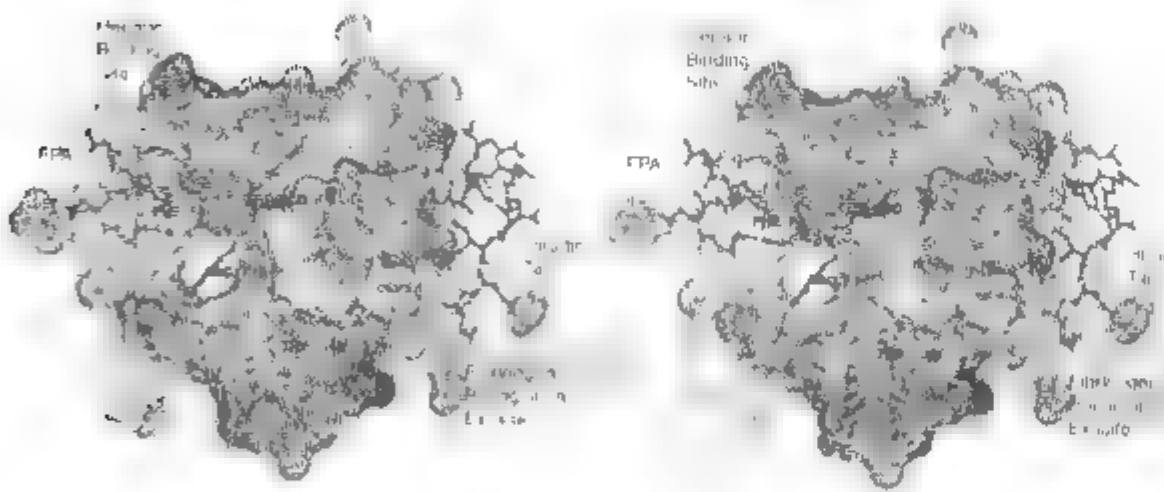
ترومبین به‌طور کلی به‌صورت یک دایمر متشکل از دو واحد ۷۲ kDa است (شکل ۲۳-۴۷) که در ناحیه انتهایی آمینوی خود ده ریشه ۷-کریوکیلی گلوتامات (Glu) دارد. اتصال Ca^{2+} به این ریشه‌ها سبب خشی ساری بازهای منفی شده و اتصال پروترومبین به سطوح عثایی و به کمپلکس پروترومبینار (FXa:FVa) را در محل آسیب تسهیل می‌کند. پروترومبین توسط دو تحریر پروتئولیتیک در سمت کریوکیل ریشه‌های آرژینین، اول در موقعیت ۳۲۰ و سپس در موقعیت ۲۸۴، فعال می‌شود. ملکول ترومبین فعال (α-ترومبین) متشکل از دو زنجیر، شامل ۶ kDa و ۳۱ kDa می‌باشد که به شکل کووالان توسط یک پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. یک نمای فضایی ملکول



شکل ۲۳-۴۶ نمای فضایی ساختمان اسکلت CN فاکتور Xa. دومین EGF مانند تیره است.



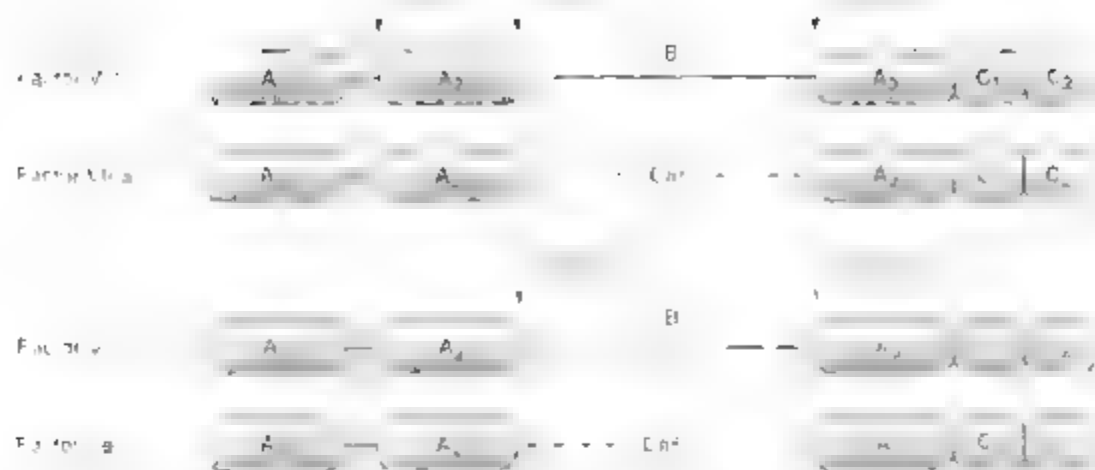
شکل ۲۳-۴۷ دیاگرام شماتیک فعال‌سازی پروترومبین.



شکل ۲۳-۴۸ معنی‌نمایی شکاف جابگه فعال پرومبین استانی بر سر سبدهای آمینو باری، قرمز، اسیدی، آبی روشن، خنثی. شکاف جابگه فعال از جنبه به راست امتداد دارد. جایگاه اتصال به فیرین نشان داده شده است.

α -ترومبین در شکل ۲۳-۴۸ نشان داده شده است. نواحی درگیر در برخی فعالیت‌های آن مشخص شده‌اند. ترومبین بسیاری از فاکتورهای انعقادی را فعال می‌کند که در شکل ۲۳-۴۲ نشان داده شده است. هرچند، سویسترای اصلی ترومبین برای تشکیل لخته، فیرینوزن می‌باشد.

فیرینوزن / فیرین: فیرینوزن یک ملکول تقریباً ۳۴۰ kDa متشکل از دو مجموعه واحد تری‌پپتیدی با ساختمان α ، β ، γ می‌باشد (شکل ۲۳-۴۹) که در نواحی انتهایی آمینوی خود توسط پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. فیرینوزن سه دومن کروی، یکی در هر انتها و یکی در وسط، دارد که توسط دومن‌های میله-مانند به یکدیگر متصل می‌باشد. قطعات کوتاه نواحی انتهایی آمینوی آرد از دومن کروی مرکزی به خارج امتداد دارند. نواحی انتهایی آمینو ریزواحدهای α ، α' ، β و β' شدیداً بار منفی دارند و به واسطه دفع بار-بار مانع از تجمع فیرینوزن می‌شود. ترومبین بر سر سبدهای انتهایی آمینو را شکسته و اجازه می‌دهد تا ملکول‌های فیرین حاصل تجمع یافته و تولید لخته «نرم» کند. FXIII با کاتالیز تولید اتصالات ایزوپپتیدی بین δ -کربوکسی‌آمید ریشه‌های گلوتامین یک ملکول فیرین و گروه ϵ -آمینوی ریشه‌های لیزین ملکول دیگر فیرین، یعنی



شکل ۲۳-۵۱ ساختمان سارمانده‌های شده فاکتورهای VIII و V موقعیت‌های مربوط به تحریر پرومبیل شان داده شده‌اند. دومین‌های ساختمانی با حروف A و C نشان داده شده‌اند.

هموفیلی کلاسیک

خون در حدود ۱۰۰۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت به هموفیلی کلاسیک مبتلا می‌باشد. هموفیلی کلاسیک یا هموفیلی A (A⁺) یک ناهنجاری مغلوب و وابسته به جنس مذکر است. این ناهنجاری در ۱۰۰۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت دیده می‌شود. هموفیلی B (B⁺) یک ناهنجاری غالب و وابسته به جنس مذکر است. این ناهنجاری در ۱۰۰۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت دیده می‌شود. هموفیلی AB (AB⁺) یک ناهنجاری غالب و وابسته به جنس مذکر است. این ناهنجاری در ۱۰۰۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت دیده می‌شود. هموفیلی O (O⁺) یک ناهنجاری مغلوب و وابسته به جنس مذکر است. این ناهنجاری در ۱۰۰۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر از جمعیت دیده می‌شود.

داشتن بدون عملکرد هماهنگ بین دو مسیر، فریب کلی انعقاد خون را به همراه می‌آورد. در صورتی که یک مسیر به‌طور طبیعی در سطح محدودی از خون وجود داشته باشد، خون به‌طور طبیعی در سطح محدودی از خون وجود داشته باشد. در صورتی که یک مسیر به‌طور طبیعی در سطح محدودی از خون وجود داشته باشد، خون به‌طور طبیعی در سطح محدودی از خون وجود داشته باشد. در صورتی که یک مسیر به‌طور طبیعی در سطح محدودی از خون وجود داشته باشد، خون به‌طور طبیعی در سطح محدودی از خون وجود داشته باشد.

HMWK گردش می‌کند (شکل ۲۳-۵۳) جایگاه اتصال پره‌کالیکترین بر روی HMWK متشکل از حدود ۳۱ ریشه اسید آمینه است که موقعیت‌های بسیاری آنها نشان داده شده‌اند. FXI به حدود ۵۸ ریشه اسید آمینه اتصال می‌یابد (نشان داده نشده‌اند) که همپوشانی با ۳۱ ریشه اسید آمینه‌ای دارد که پره‌کالیکترین به آنها اتصال می‌یابد. یک منکول HMWK می‌تواند تنها به یکی از این دو پروتئین اتصال یابد و اتصال همزمان هر دو ممکن نیست. بردی کیس به‌عنوان یک متسع‌کننده عروقی، به‌واسطه فعالیت کالیکترین از HMWK آزاد

استفاده از فاکتور VIIa بوترکبی برای کنترل خونریزی

دریافت کرده بودند. این فراورده به صورت تجارتي وجود دارد و برای درمان مشکلات خونریزی تروماتیک مختلف، به خصوص برخی انواع حملات خونریزی و جراحی، مورد تأیید قرار گرفته است. نشان داده شده است که تجویز rFVIIa همراه با فسیولیدها سبب تسریع در تولید و بهبود تأثیر آن می شود.

فاکتور VIIa (FVIIa) یک جزء اصلی مسیر خارجی انعقاد خون است. این فاکتور می تواند در گردش خون بدون داشتن اثرات مصر وجود داشته باشد. زیرا تا زمانی که با فاکتور بافتی (فاکتور III) ایجاد کمپلکس نکرده است، غیرفعال می باشد. در ابتدا شکل بوترکب FVIIa (rFVIIa) به عنوان درمانی برای بیماران هموفیلی ارائه شد که مهارکننده های همراه با درمان خود را

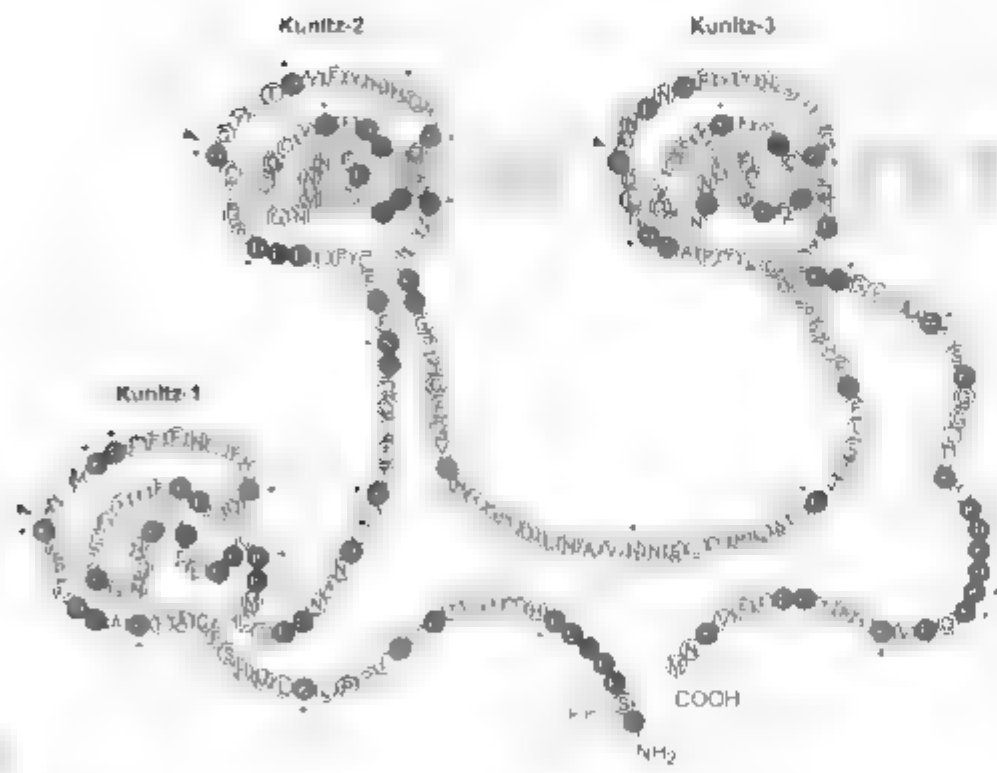
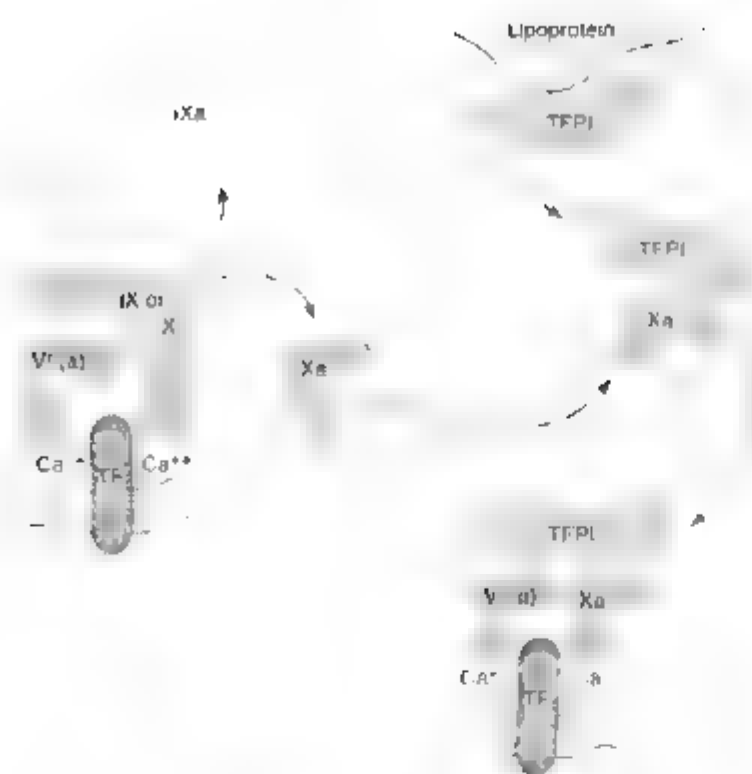


شکل ۵۳-۲۳ دیاگرام شماتیک نواحی وظیفه دار کسپوزن با وزن ملکولی بالای (HMWK) انسانی برداشته شده از تجزیه HMWK در نزدیکی قسمت مرکزی. به طریق پروتئولیز، حاصل می شود. دو رنجیر حاصل از طریق پیوندهای دی سولفیدی، پیکان های افقی، متصل به یکدیگر باقی می ماند.

می شود. پره کالیکترین یک پروتئین ۶۱۹ اسید آمینه ای است. پره کالیکترین با تجزیه یک پیوند پپتیدی بین Arg^{371} و Ile^{372} توسط FXIIa به کالیکترین تبدیل می شود. کالیکترین دو رنجیر دارد که از طریق یک پیوند دی سولفیدی کووالان به یکدیگر متصل هستند. دومین انتهای کروموسوم ۲۴۸ اسید آمینه ای، حاوی جایگاه کاتالیتیک است.

فاز ضد انعقادی هموستاز

مهار هیدرولازهای درگیر در انعقاد خون یک فرایند کیتیک است که تقریباً با شروع انعقاد آغاز می گردد. در ابتدا، تشکیل کمپلکس های مهارکننده آهسته است، زیرا غلظت آنزیم هایی که این مهارکننده ها با آنها تعامل دارند، پایین می باشد. با پیشرفت فعال سازی زیرموزن ها، مهار افزایش یافته و برجسته تر می شود. این واکنش ها، و تحریک کوفاکتورهای پروتئینی، نهایتاً فرایند انعقاد را به طور کامل متوقف می کند. به طور کلی، کمپلکس های پروتئین-مهارکننده، به راحتی تمکیک شده و به صورت سالم توسط کبد از خون برداشت می شوند.

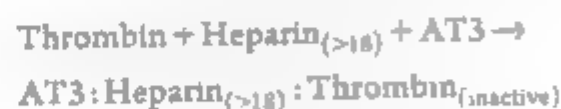


شکل ۵۴ ۲۳ مکانیسم مهار مسیر خارجی، TFPI (a) یک مهارکننده مسیر فاکتور یافتی است. طرح شماتیکی از ساختمان دوم آن در (b) نشان داده شده است. دوم کوپتر ۱ فاکتور VIIa و دوم کوپتر ۲ فاکتور Xa را مهار می‌کند. دوم ۳ برای آندوستین کمپلکس لازم است. بیکان‌ها موقعیت فرضی ناحیه مهارکننده جایگاه فعال برای هر دوم نشان می‌دهند.

مهار مسیر خارجی

مهار مسیر خارجی، یعنی کمپلکس $TF - FVIIa - Ca^{2+} - FXa$ ، بی‌همتا بوده و مستقر در غشای غشایی با مهارکننده مسیر فاکتور یافتی (TFPI) می‌باشد که فلا مهارکننده انعقاد همراه با لیوپروئین (LACI) و آنتی‌کانورتن (ATC) می‌باشد. TFPI یک پروتئین ۳۲ kDa است که سه دوم پشت‌سرهم دارد (شکل ۵۴-۲۳). هر کدام از این دوم‌ها یک

مهارکننده پروتئاز با عملکرد همولوگوس می باشد (گاهی دومین کویتز^۱ نامیده می شوند) که مشابه سایر مهارکننده های پروتئازی مجرا نظیر مهارکننده پانکراتیک تریپسین گاو می باشند. TFPI مسیر خارجی را از طریق تعامل اختصاصی با کمپلکس $TF - FVIIa - Ca^{2+} - FXa$ مهار می کند. دومین ۱ به FXa و دومین ۲ به FVIIa کمپلکس متصل می یابد. تعامل TFPI به FVIIa تنها در حضور FXa رخ می دهد. لذا، TFPI واقعاً یک مهارکننده چندآنزیمی است که در آن هر کدام از دومین های مجزای آن عمل یکی از این آنزیم های کمپلکس چندآنزیمی مسیر خارجی را مهار می کند. دوم، کمپلکس TFPI-FXa درون کشی^۲ FVIIa را به یک مکسیم اندوسیتوز و مسدود می کند به طریقی که می رسد به تهی کردن دومین سوم، TFPI برای اندوسیتوز لازم است. پس FVIIa در داخل سلول در معرض تخریب می شود. وی می تواند کمی در به شکل سیم به سطح سلول برگشته به عنوان مسدود کننده FVIIa موجود در گردش خون عمل می کند. همان طور که قبلاً اشاره شد، FVIIa در گردش خون فاقد اثرات مضر است، زیرا تنها به شکل کمپلکس با TF به عنوان پروتئاز فعال می باشد. مهارکننده های پروتئازی از خانواده مهارکننده پروتئاز سرپین (سرپین)^۳ پروتئین های موجود در گردش خون و سرم های دیگر می باشند. تعدادی از این مواد به مهار می کنند. در بین آنها یک ساختمان سوم مشابه با یک هسته مشترک با حدود ۵۰ آمید آمینه وجود دارد. آنتی ترومبین III (AT3) سرپینی است که چندین هیدرولاز سیستم انعقاد خون، ولی اختصاصی به همه پرومیس و FXa را مهار می کند. AT3 به شکل کمپلکس با گروه های وینیل-کربندی متفاوت هپارین، به صورت مؤثرترین ترومبین و FXa را مهار می کند. هپارین یک ویگت-کرید شده سولفاته است. این کسکری میسوکیکن ها می باشد. هپارین به صورت مخلوطی از اولیگوساکاریدها با دامنه وسیعی از نظر اندازه مولکولی وجود دارد. تعامل هپارین در کمپلکس های مهار می مختلف، وابسته به اندازه است. برای تولید مؤثر کمپلکس مهارکننده ترومبین نیاز به حداقل ۱۸ واحد ساکاریدی می باشد.

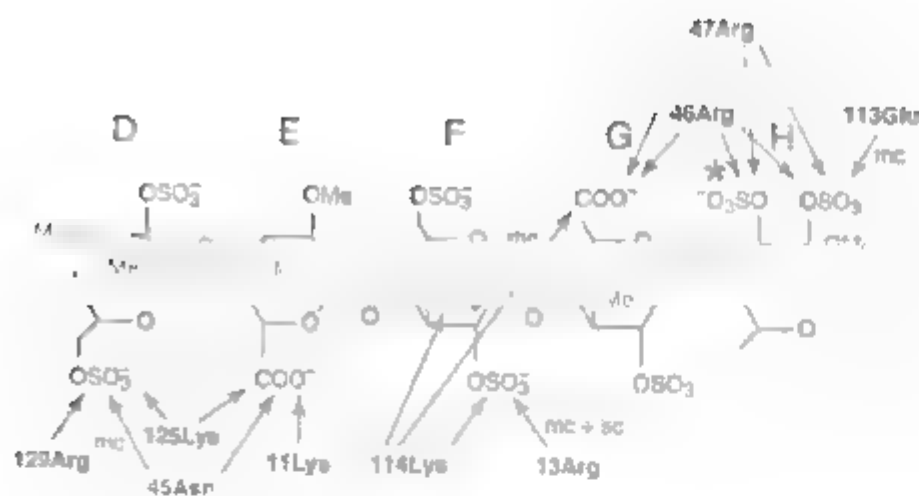


AT3 همچنین کمپلکسی را با یک پتاساکارید هپارین تشکیل می دهد. ساختمان این پتاساکارید در شکل ۵۵-۲۳ نشان داده شده است. در شکل ۵۶-۲۳ یک مدل ساختمانی برای AT3 متصل به این پتاساکارید پلی ساکاریدی شدن داده شده است. این کمپلکس FXa را مهار می کند.

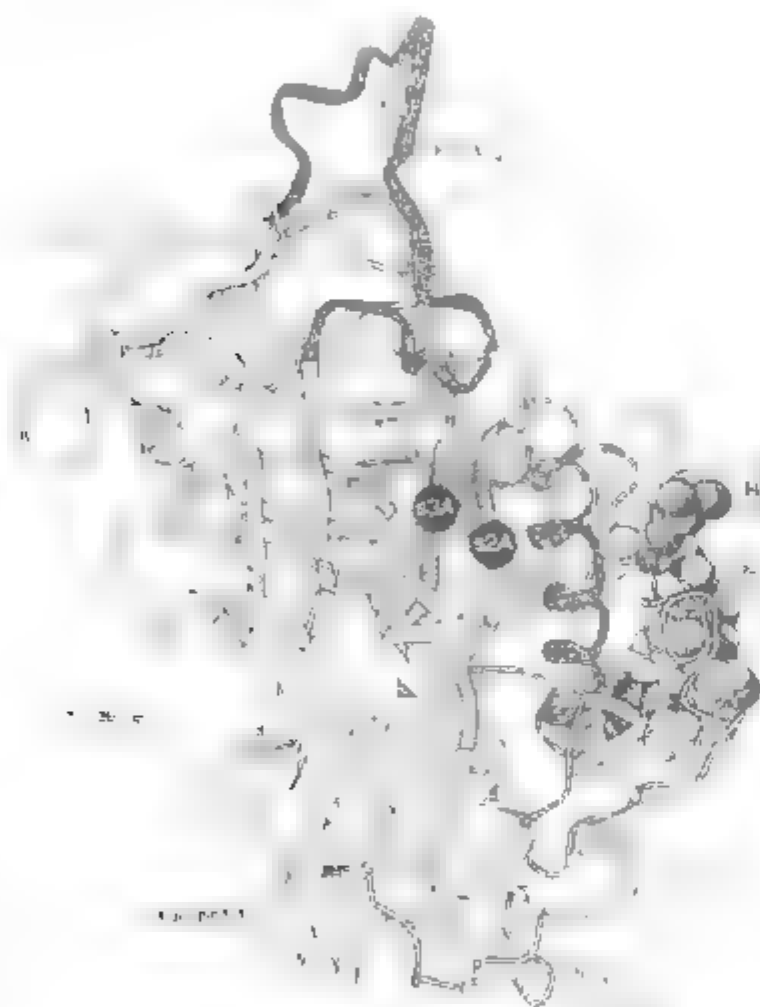


با وجود اینکه AT3 ترومبین و FXa را در غیاب هپارین مهار می کند، هپارین مهار ترومبین را حدود ۹۰۰۰ برابر و مهار FXa را حدود ۱۷۰۰۰ افزایش می دهد.

شکل ۵۵-۲۳ ساختمان شیمیایی پتاساکارید هبارین و موقعیت‌های مربوط به اتصال آن یا ریشه‌های اختصاصی در آنتی‌ترومبین.



شکل ۵۶-۲۳ قطعه آنتی‌ترومبین که پتاساکارید هبارین به آن اتصال می‌یابد قطعه آنتی‌ترومبین در حضور متاساکارید هبارین



مسیر دیگری برای مهار FXa وجود دارد. خون حاوی یک گلیکو-پروتئین ۷۰ kDa حاوی Glu به نام پروتئین Z (PZ) می‌باشد. پروتئین Z یک کوفاکتور پروسا-حضور Ca^{2+} با غشاء تعامل نموده و کمپلکسی را با پروتئین پلاسمایی دیگری به نام مهارکننده پروسا-پروتئین Z (ZPI) تشکیل می‌دهد. این کمپلکس مهار FXa می‌گردد.



۱ Protein Z-dependent protease inhibitor

ترومبوز بعضی‌هایی در مسیر پروتئین C و افزایش میزان فاکتورهای انعقادی

است. شدت مشکل بالینی حوادث ترومبوتیک بستگی به میزان طبیعی بودن و بیان ژنی دیگری دارد که از والد دیگر به ارث رسیده است. مقاومت به پروتئین C فعال‌شده به دلیل جهش‌های تک-نقطه‌ای در سویستراهی آن، یعنی فاکتور Va و فاکتور VIIIa، می‌تواند رخ داده و مانع غیرفعال‌سازی (پروتئولیز) توسط پروتئین C شده و یا آن را به تأخیر می‌دازد. مهمترین علت شناخته‌شده یک جهش تک-نقطه‌ای در ژن فاکتور V منجر به R506Q می‌شود که فاکتور V یبدن نیز نامیده می‌شود. علت سوم ترومبوز مرتبط با پروتئین C، نقص در پروتئین S می‌باشد. خرابی اختصاصی کمتری در دسترس قرار دارد که براساس آن بتوان مکانیسم تعامل بین پروتئین C و پروتئین S و همچنین جهش‌های مؤثر بر عملکرد آن را تعیین نمود. هرچند کاملاً واضح است که کمبود پروتئین S نیز منجر به حوادث ترومبوتیک می‌شود. در صورت وجود کمبودهایی در مقادیر طبیعی پروتئین C، ترومبوز وریدی در تقریباً تمامی یک دوم سماران در مرحله‌ای از زندگی آنها رخ خواهد داد.

برای مقایسه با حالت مرتبط با پروتئین C که در بالا شرح داده شد، کمتر می‌باشد، ولی چندین افزایش این فاکتورها مسبب افزایش خطر خواهد شد. علت پوششهایی نامشخص است، ولی جهش‌های ژنی ارثی و یافت‌شده احتمالاتی را مطرح می‌کند.

چهار پروتئین اصلی در فعالیت پروتئین C در تقسیم انعقاد خون درگیر هستند خود پروتئین C، پروتئین S به عنوان کوفاکتوری برای پروتئین C فاکتور Va، فاکتور VIIIa، دو پروتئین اجیر سویستراهی برای عمل کاتالیک کمپلکس پروتئین‌های C-S هستند جهش در هر کدام از اینها منجر به ترومبوز وریدی همراه با شدت‌های مختلف می‌شود. جهش‌های از ابتدا در مبتلایان به کمبود پروتئین C نوع 1 شناسایی شده، جهش بد معنی، یک نوتریشن T به C، همراه با تغییر رشته اسید آمینه 179 و سرین به پرولین (Ser270Pro) می‌باشد که منجر به کاهش فعالیت می‌شود. ژن مربوط به پروتئین C بر روی کروموزوم ۲ قرار دارد و حاوی ۹ اگزون و ۸ اینترون است. جهش از ابتدای دیگر حذف 15-bp در پایین مشخص شده است (می‌باشد که در محل اتصال اگزون VI به اینترون ۱ قرار دارد و منجر به خواندن قسمت‌هایی از این اینترون می‌شود.

Exon VI Intron 1

CAC CCC GCAG GGC CCC AAT AT-...

His Pro Ala

CAC CCC GCAGGA GCC CCC AAT AT-...

His Pro Ala Gly Ala Pro Asn-.....

توالی که در حالت طبیعی ترجمه می‌شود، با فقه صحیح نشان داده شده

مهارکنده پروتئین‌های وابسته به پروتئین Z (ZPI) در عیاب PZ سبب مهار FXIa شده و این اثر مهارتی توسط هیپارین تسریع می‌گردد. ZPI با یا بدون PZ به سرعت به هیپارین تبدیل می‌شود. برای مهار پروتئین‌های دیگر، شامل FXIa، FVIIa، و FVIIIa، C

غیرفعال‌سازی FVIIIa و FVa

پروتئین C (PC) به عنوان یک پروتئین حاوی Gla، در یک کمپلکس متصل به عشاء ترومبین، ترومبومودولین^۱ و یون‌های کلسیم فعال می‌شود. پروتئین C برای فعالیت نیاز به کوفاکتور بتینی دیگری به نام پروتئین S (PS) دارد که یک پروتئین ۷۵ kDa حاوی Gla است. کمپلکس

1 Thrombomodulin



شکل ۲۳-۵۹ (a) ساختمان عمومی پروتئین‌های حاوی ۷-کربوکسی‌گلوتامیل، (b) سازماندهی ساختمانی دپموزن‌ها و جایگاه‌های تجزیه آنها به منظور فعال‌سازی.

نقش ویتامین K در واکنش‌های پروتئین کربوکسیلاز

تعبیر پروترومبین، پروتئین C، پروتئین S، پروتئین Z، و فاکتورهای VII، IX و X در جهت ریشه‌های Gla طی ستر آنها توسط یک کربوکسیلاز موجود در سمت مجرای شبکه آندوپلاسمی انجام می‌شود. ویتامین K (فیتونادیون، ویتامین «انعقاد») کوفاکتور ضروری برای این کربوکسیلاز است. دی‌هیدروکسیون یا شکل احیاء شده ویتامین K (شکل ۲۳-۶۰)، توسط O_2 به شکل اپوکسیدی اکسیده می‌گردد. (نگاه دقیق‌تر ۲۳-۱۳). این اپوکسید توسط نریم‌هایی که به دی‌تبول‌هایی نظیر تیوردوکسین به عنوان کوفاکتور نیاز دارند، به دی‌هیدروکسیون تبدیل می‌گردد. آنالوگ‌های ویتامین K سبب مهار دی‌هیدروکسیون ردوکت‌ها شده و سبب تبدیل تمامی ویتامین K موجود به شکل اپوکسیدی می‌گردند که در واکنش کربوکسیلاسیون فعالیت ندارد. واکنش کربوکسیلاسیون کلی به صورت زیر می‌باشد:

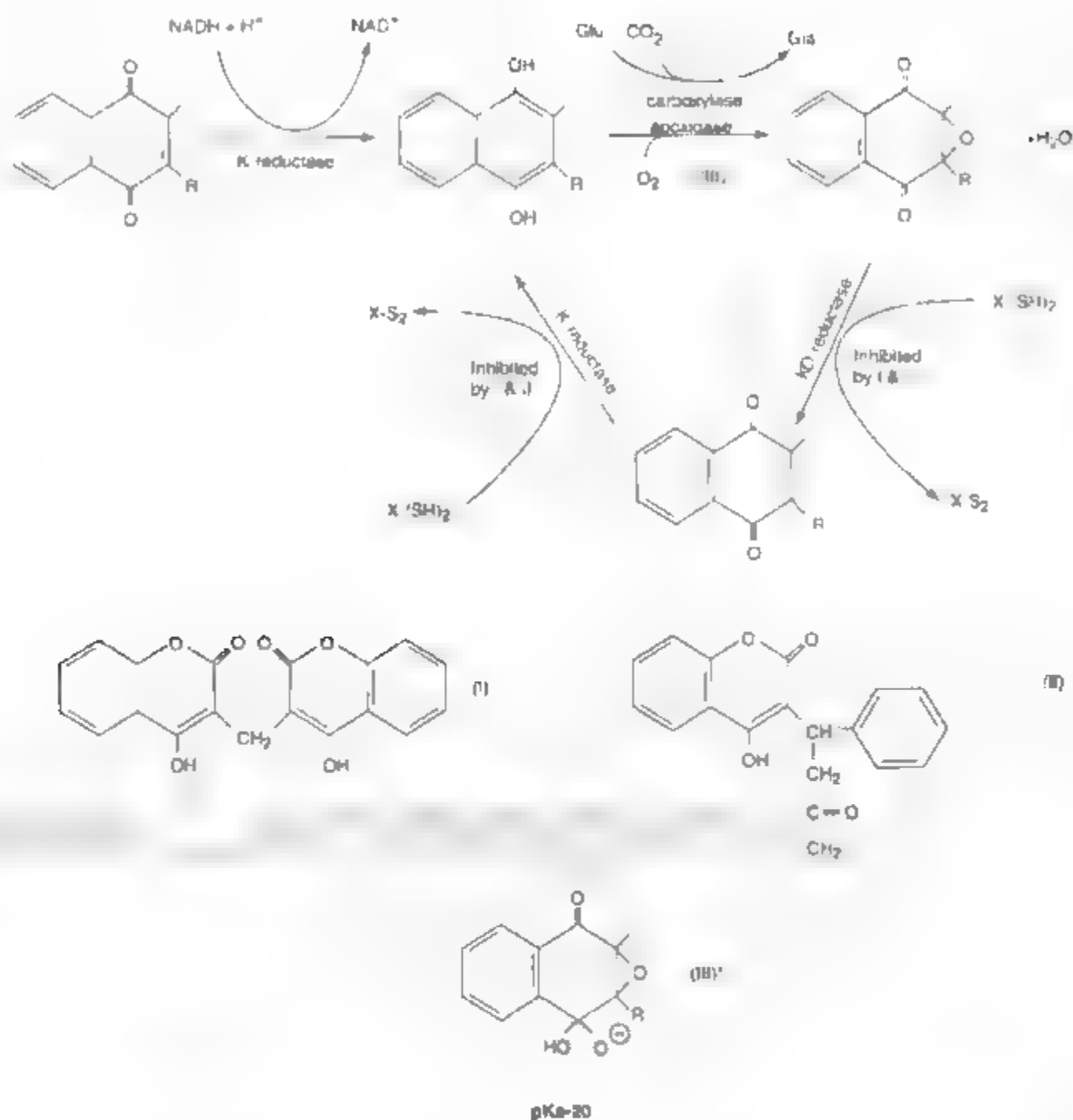
فعال‌سازی زی‌موزن‌های درگیر در انعقاد خون

فعال‌سازی ممکن است نتیجه از دست رفتن پپتیدهای کوچک قرار گرفته در بین پیوندهای دی-سولفیدی باشد یا ناشد. فاکتور VII با تجربه یک پیوند $Arg^{152}-Ile^{153}$ فعال می‌شود. فاکتور IX با تجربه در Arg^{45} و Arg^{180} همراه با آزادسازی یک پپتید حدود ۱۱ kDa فعال می‌شود. فاکتور X حاوی دو زنجیر است که توسط یک بل دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. این فاکتور با تجربه زنجیر مسکین آن در پیوند $Arg^{94}-Ile^{196}$ فعال می‌گردد. ریشه‌های Gla در زنجیر مسک قرار دارند. پروتئین C بر حاوی یک زنجیر مسکین و یک زنجیر مسک است که توسط یک پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر

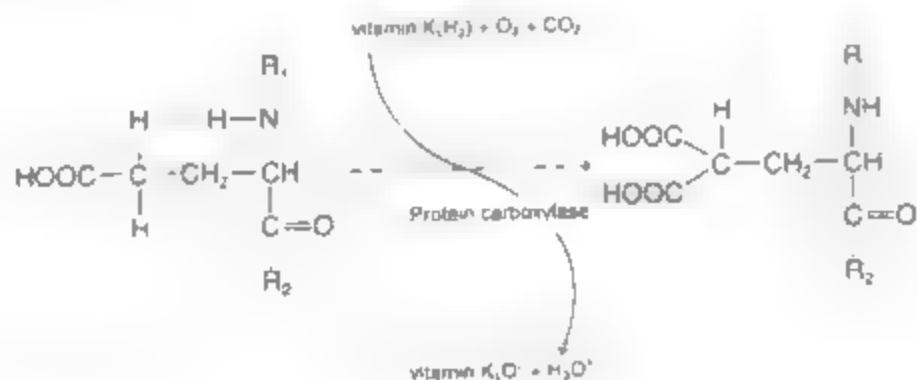
۱۱۰ • فصل پنجم • مبحث ۱۶۹ • در کلاس

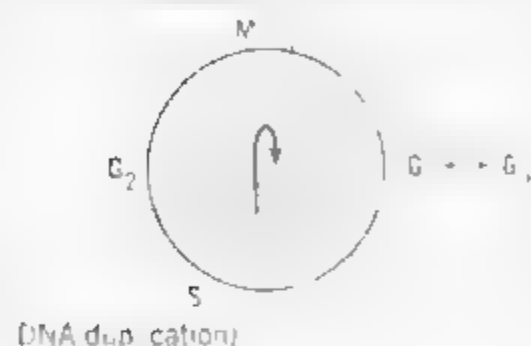
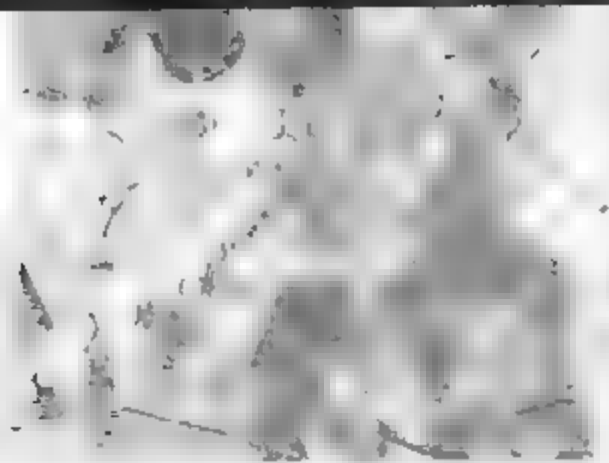
مکانیسم احتمالی فعالیت ویتامین K در کربوکسیلاسیون پروتئین

یک مکانیسم باورکردنی مستقیم افزودن اکسیژن منکولی به موقعیت C1 دی‌هیدرو-ویتامین K و سپس نوآوری آن به یک آلکوکسید با pKa حدود ۲۰ می‌باشد. این ترکیب واسطه به عنوان یک باز قوی عمل کرده و یک پروتون را از کریس ۷-متیلن گلوئامات برمی‌دارد تا تولید یک کربانیون شود که به آن CO_2 می‌تواند با یک مکانیسم نوکلیوفیلی اضافه شود (شکل ۲۳-۶۰).



سکن ۲۳ ۲ چرخه وینامین K در هنگام فعالیت در واکنش‌های گریوگسیلاسیون γ -گلوتامیل $X-SH_2$ و $X-S_2$ به ترتیب سازه به اسکال اجزاء شده و گسسته یک موردوکسید دارند. ردوکنرهای وینامین K و بسته به NADH و بسته به دی‌نول آنزیم‌های متفاوتی هستند K و KO ردوکنرهای وابسته به دی‌نول توسط دیکومادرون (I) و وارفارین (II) مهار می‌شوند (* ترکیب آنکوگسید احتمالی (III) SIB 13 را ببینید).





چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه ریزی شده و سرطان

۲۴ ۲	داروهای ضدسرطان با هدف مولکولی	۲۴ ۱	سرطان ۱۳۴۷	۲۲	مقدمه ۱۳۳۰
۱۳۵۶				۲۲	چرخه تقسیم سلولی ۱۳۳۰
۲۴ ۳	علل محیطی سرطان‌های انسانی	۲۴ ۱	DNA ویروس‌های اونکوزنیک ۱۳۵۰	۱	آپوپتوز: مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده
۱۳۵۸				۱۳۴۰	

مفاهیم کلیدی

آشاز از آنزیم‌های پروتئین‌های سیتوپلاسمی (کاسپازها) می‌سازد. پیام‌گیرنده مرگ از طریق فعال‌سازی پرو-کاسپاز ۸ انتقال می‌یابد. مسیر داخلی مستلزم آزادسازی میتوکروم C در زمانی می‌باشد که پروتئین‌های میتوکندریایی Bax و Bak عشاء سلول را نفوذپذیر می‌کند. سایر پروتئین‌ها مانع فعال‌سازی Bax و Bak می‌شوند. میتوکروم C آزاد شده، پرو-کاسپاز ۹ را فعال می‌کند.

سرطان

تومورهای سلولی بدخیم با تقسیم سلولی نامنظم، مقاومت به آپوپتوز، نامیرایی و توانایی در متاستاز و القاء رگرایی مشخص می‌شوند. جهش‌های متعددی در پروتئین‌ها و ژن‌های فرونشاندنده تومور لازم است تا با یکدیگر تولید سرطان کنند. سلول‌های موجود در یک تومور هتروژنیک هستند، ولی تمامی آنها از یک سلول پیش‌ساز تولید می‌شوند. مسیرهای بیوشیمیایی غیرطبیعی موجود در سرطان با آنالیزهای ژنومیک، ترانس‌کریپتومیک و پروتئومیک مشخص می‌گردند که منتهی به تشخیص مجزا و درمان اختصاصی آن سرطان می‌شوند.

بیوشیمیایی چرخه تقسیم سلولی به دو فاز شدیداً تحت تنظیم تقسیم می‌شود که توسط کینازهای وابسته به سیکلین (Cdk) کنترل می‌گردند. Cdk از طریق ستر و تخریب سیکلین‌ها، فسریلایون Cdk و اثرات مهار، تنظیم می‌شوند.

بسیاری از فاکتورهای رونویسی (tf) در کنترل تقسیم سلولی نقش دارند. فسریلایون پروتئین حساسیت ریتینولاستوم (Rb) منجر به آزادسازی E2F (یک rf) و ورود به فاز S می‌شود. p53 (یک rf) با افزایش بیان یک مهارکننده Cdk، چرخه سلولی را متوقف می‌سازد.

میرهای پیام‌رسانی میتوزی سبب فعال‌سازی Ras می‌شود که خود یک اشار کیساری MARK را فعال می‌کند که در ادامه منجر به بیان Myc در جهت افزایش رونویسی سیکلین‌های G₁/S می‌گردد.

مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز)

تقسیم سلولی با مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در جهت حفظ هومئو- متعادل می‌گردد. مسیر گیرنده مرگ (مسیر خارجی) و مسیر میتوکندریایی (مسیر داخلی) سبب تسریع در مرگ سلولی همراه با فعال‌سازی یک

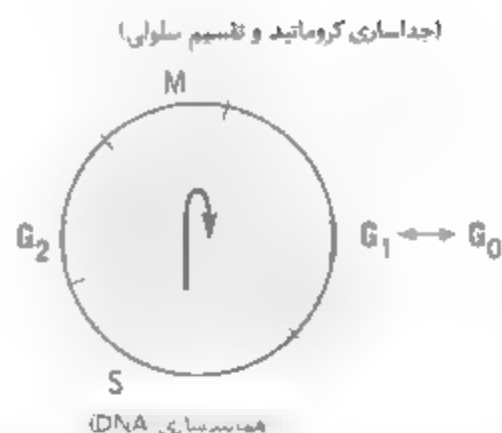
۱-۲۴ • مقدمه

مسیرهای بیوشیمیایی تنظیم‌کننده تقسیم سلولی و مرگ سلولی، در حد فاصل بیولوژی سلولی و بیوشیمی قرار دارند. این مسیرها نیازمند پروتئین‌هایی برای انتقال پیام‌ها هستند؛ این انتقال اغلب از طریق فعالیت این پروتئین‌ها به عنوان آنزیم صورت می‌پذیرد ولی همچنین ممکن است به واسطه توانایی آنها به عنوان پروتئین‌های پیام‌رسان در اتصال به پروتئین‌های دیگر و انتقال پیام از طریق تغییرات کوفورماسیونی القاء‌شده در پروتئین‌های مرتبط به انجام برسد. فعالیت‌های آنزیمی که عموماً در مسیرهای پیام‌رسانی وجود دارند، انواع مربوط به فسفوریلاسیون، گلیکوزیلاسیون، هیدروکسیلاسیون، ایزومریزاسیون، لیگازها می‌باشند. در حالی که پیام‌ها متشکل از واکنش‌های آنزیمی قابل شناسایی یا تغییرات کوفورماسیونی القاء‌شده توسط پروتئین هستند، مسیرهای تنظیم تقسیم سلولی و مرگ سلولی پیچیده هستند. برخلاف ادامه مسیر خطی ساده پیام‌ها از یک منکول به منکول دیگر مسیر، این مسیرها را می‌توان همانند یک شبکه مسیرهای پیام‌رسان مواری در نظر گرفت که در گره‌ها یا مراکز با یکدیگر تبادل اطلاعات می‌کنند. ورودی‌ها توسط این شبکه‌ها به طریق وابسته به نوع سلول و قدرت و دوره زمانی پیام‌های خارجی و داخلی دریافتی سلول، تفسیر شده تا خروجی حاصل گردد که ممکن است سبب تقسیم، مرگ، پیری یا تمایز سلولی شود. ما تنها یک شناخت ابتدایی از حد، عملکرد و نحوه تنظیم و تفسیر این خروجی‌های بیوشیمیایی در این فصل داریم. در ادامه، بحث می‌کنیم که چگونه این مسیرها می‌توانند به عنوان یک سیستم بیوشیمیایی در تعدلات گره‌ای متعدد که در انواع مختلف سلول‌ها و شرایط محیطی متفاوت وجود دارند، نتوان خروجی‌ها را پیش‌بینی نمود. در بن فصل، این مسیرها به شکل مرسوم خطی شرح داده می‌شوند تا شناخت پایه‌ای از مسیرهای اولیه‌ای حاصل شود که اساس این شبکه‌های پیام‌رسانی پیچیده را تشکیل می‌دهند. در بحث کیسارهای فرودست Ras و تنظیم هر دو فرایند تقسیم سلولی و مرگ سلولی توسط آنها (ص ۱۳۴۰) ممکن است بتوان پیچیدگی این مسیرها را درک نمود.

برای حفظ هومئوستاز سلولی در رگایسم بالغ، در یک واحد زمانی مشخص، تعداد برابری سلول متولد شده و می‌میرند. لذا لازم است تقسیم سلولی با مرگ سلولی متعادل شده و مسیرهای هر دو فرایند تقسیم سلولی و مرگ سلولی فعالیت برابری داشته باشند. انحرافات این مسیرها اغلب به سرطان منتهی می‌شوند. در آخرین قسمت این فصل به اساس بیوشیمیایی سرطان می‌پردازیم.

۲-۲۴ • چرخه تقسیم سلولی

براساس یک مدل چرخه سلولی، مراحل این چرخه به چهار فاز تقسیم می‌شوند (شکل ۱-۲۴). در فاز S DNA کروموزومی دوبرابر شده و در فاز M میتوز سبب جدایی کروموزوم‌ها،

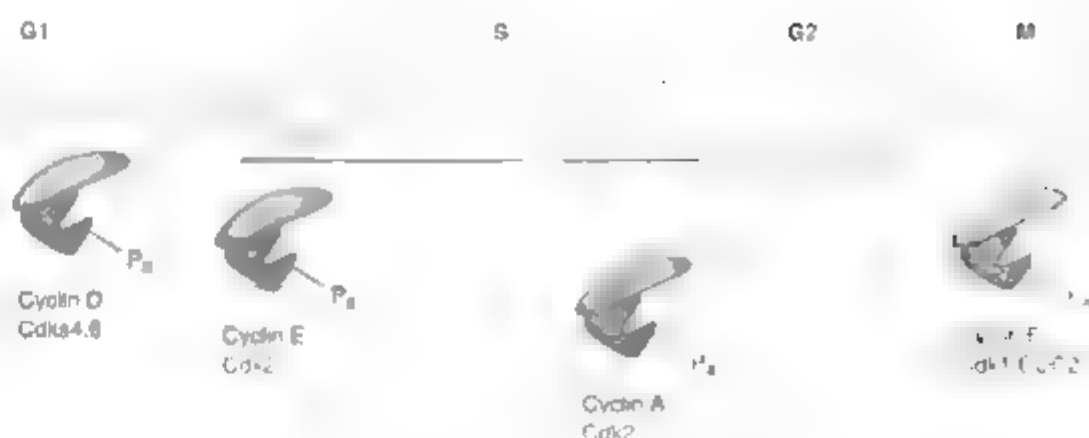


شکل ۱-۲۴ فازهای چرخه سلولی مسور در فاز M و سیر DNA در فاز S رخ می‌دهد. سرفاز شامل فازهای G_1 ، S، و G_2 است. فاز G_0 در تعادل با فاز G_1 است. سلول‌های موجود در فاز G_0 یا خاموش و یا پیر هستند.

جدول ۱-۲۴ • مراحل فاز M که به طریق میکروسکوپی قابل مشاهده هستند

۱. DNA به شکل کروموزوم‌ها متراکم می‌شود (۴۶ کروموزوم در سلول‌های انسانی).
۲. سانتروم‌ها جدا شده و دوک‌های میتوتیک از سانتروم‌ها تشکیل می‌شوند.
۳. غشاء هسته یکپارچگی خود را از دست می‌دهد.
۴. میکروتوبول دوک به کروموزوم‌ها اتصال می‌یابد.
۵. کروموزوم‌ها در محور طولی سلول در یک خط قرار می‌گیرند.
۶. کروموسوم‌ها جدا شده و به دو سر جمع می‌شوند تا در مجموعه کروموسوم‌ها حاضر گردد.
۷. غشاء هسته در طرف هر مجموعه کروموسوم تشکیل می‌شود.
۸. کروموزوم‌ها غیرمتراکم می‌شوند.
۹. غشاء پلاسمایی سلول واند را به دو سلول زاده تقسیم می‌کند (سیتوکیز).

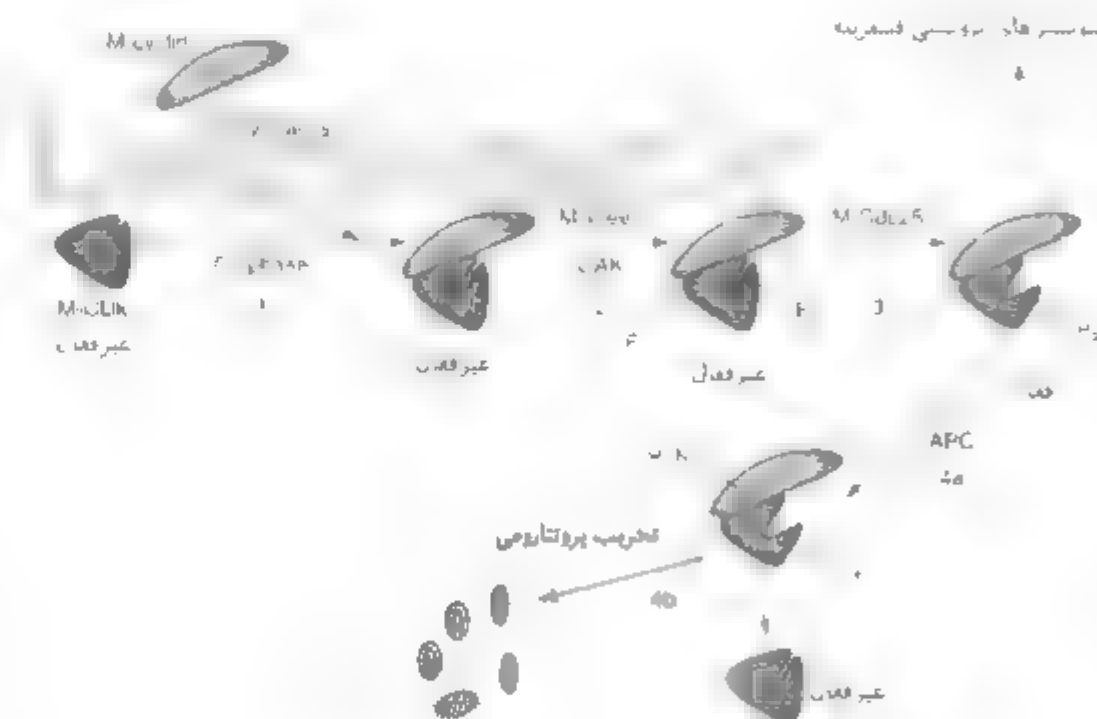
اندامک‌های سلولی و سیتوپلاسم سلول مادری به دو سلول اولاد می‌شود. فازهای شکاف^۱ شامل G_1 و G_2 ، دو فاز S و M را از یکدیگر جدا می‌کنند. در یک مدل ساده‌تر چرخه سلولی، تقسیم سلولی به میتوز (M) و یک ایترفاز (I) تقسیم می‌شود که ترکیبی از فازهای G_1 ، S، و G_2 است. با وجود اینکه طول زمان فاز M کوتاه‌تر از سایر فازها است، ولی پیچیدگی خاصی دارد. در یک سلول فیبروبلاستی که یکبار در هر ۲۴ ساعت تقسیم می‌شود، فاز M حدود ۱ ساعت طول می‌کشد، در حالی که فاز S حدود ۱۰ تا ۱۲ ساعت و دو فاز دیگر (G_1 و G_2) ۱۱ تا ۱۳ ساعت باقیمانده را شامل می‌شوند. مراحل قابل مشاهده فاز M در جدول ۱-۲۴ آورده شده‌اند. در حالی که برجسته‌ترین فرایندها در فاز M رخ می‌دهند، فرایندهای بیوشیمیایی ضروری در هر فاز رخ می‌دهد و قبل از پیشرفت سلول به فاز بعدی لازم است فاز قبلی کامل گردد. هر فاز تحت تنظیم دقیق توسط نقاط واریسی^۲ بیوشیمیایی قرار دارد که شامل دستورات توقف یا عبور می‌باشند که پیشرفت به مرحله بیوشیمیایی بعدی را در مسیر تقسیم سلولی تنظیم می‌کنند.



شکل ۲۴-۲ متعاقبی در S و G₂ به Cdk2 اتصال می‌یابند. Cdk1 همچنین CDC2 را می‌بندد. ایزوفرم‌های متعدد سیکلین‌ها، نظیر D2 و D3 وجود دارند. P₀ یک فسفات فعال‌کننده است که توسط یک CAK اضافه می‌شود (متن را ببینید).

شکل ۲۴-۲ کمپلکس‌های کینازی وابسته به سیکلین و سیکلین چرخه سلولی انسان، خط بالا فازهای چرخه سلولی را نشان می‌دهد؛ خطوط میانی، قالب زمانی برای فعالیت ایزوفرم Cdk - سیکلین نشان داده شده هستند. هم Cdk4 و هم Cdk6 در انتهای G₁ به سیکلین D اتصال می‌یابند. سیکلین E و سیکلین A در نقاط زمانی

شکل ۲۴-۳ تنظیم فعالیت کیناز وابسته به سیکلین (Cdk) فاز M - سیکس M- (سیز) در فاز G₂ سنتر می‌شود و با Cdk (فرمز) ترکیب می‌گردد تا تولید یک هترودایمر غیرفعال کند. فسفریلاسیون توسط Wee1 کیناز در جایگاه مهار (PI) سبب حفظ هترودایمر M-Cdk/M-cyclin به شکل غیرفعال می‌شود. ورود به فاز M با فسفریلاسیون توسط CAK در یک جایگاه فعال‌سازی (P₀) و برداشتن فسفات مهار توسط Cdc25 فسفاتاز رخ می‌دهد. M-Cdk فعال‌شده سوبستراهای پروتئینی را فسفریله می‌کند که سبب تسریع فاز M می‌شود. فعالیت M-Cdk زمانی از دست می‌رود که سیکلین M- توسط کمپلکس APC اوبی-کوتین لیگاز پلی-اوبی کوتین (Ub_n) و در یک پروتئازوم تخریب شود.



«ریز» یا «کوچولو» می‌شود. لذا به نظر می‌رسد Wee1 در مخمر پیام‌خاتمه یک آبشار کژی است که وقتی سلول برای تقسیم سلولی بسیار کوچک است، مانع پیشرفت آن به فاز M می‌شود و عدم وجود این نقطه واری منجر به تولید سلول‌های راده کوچک می‌شود. در سلول‌های پستانداران، پیام‌هایی که مانع پیشرفت یک سلول به فاز M می‌شوند، توسط همانندسازی ناقص DNA و آسیب DNA صادر می‌گردند. وقتی سلول آماده پیشرفت به

فاز M است، با برداشت گروه فسفات مهاری توسط فسفاتاز Cdc25، پیام توقف Wee1 برداشت می‌گردد. علاوه بر برداشت فسفات‌های مهاری، Cdc1/سیکلین توسط کیناز فعال‌کننده M-Cdk (M-CAK) فعال می‌شود که یک فسفات را بر روی یک رسه حساس فعال‌سازی (P_0) در منکول Cdk1 قرار می‌دهد. در نتیجه فاز M وی کوپلاسیون سیکس B به فعالیت M-Cdk/سیکلین خاتمه می‌دهد (ص ۳۴۰). سیکلین B پلی‌اوبی‌کوئینه توسط پروتئازوم‌های سلولی تخریب می‌شوند. سیستم اوبی‌کوئین که سیکلین B را تنظیم می‌کند، کمپلکس تسریع‌کننده آنافاز^۱ (APC) نامیده می‌شود، زیرا از دست رفتن سیکلین B و فعالیت کینازی Cdk1 مربوطه برای شروع جداسازی کروماتید دختر در مرحله آنافاز می‌توز لازم است.

در حالی که یک Cdk/سیکلین فاز M را در سلول‌های پستانداران تنظیم می‌کند، حداقل چهار هترودایمر Cdk/سیکلین مختلف پیشرفت طی فازهای G_1 و S را تنظیم می‌کنند (شکل ۲-۲۴ را ببینید). هر کدام از این G_1/S -Cdk توسط CAK اختصاصی و ایزوفرم‌های کیناز Wee1-مانند با مکانیسم‌های مشابه انواع مربوط به تنظیم Cdk1 تنظیم می‌گردند. هر Cdk همچنین یک ایزوفرم Cdc25 فسفاتاز برای برداشت گروه‌های فسفات مهاری دارد. برای پیشرفت سلول از G_1 به S، نیاز به یک G_1/S -Cdk/cyclin می‌باشد. جدیدترین Cdk در جد فواصل G_1/S فعال هستند. یکی از ایزوفرم‌های G_1/S -Cdk/cyclin می‌باشد و دیگری فسفاتاز Cdk است. هر Cdk فسفات حساس خود را بر روی کوپلاسیون و تخریب سیکلین مربوطه از دست می‌دهد (شکل ۴-۲۴). کمپلکس اوبی‌کوئین لیگازی که سیکلین‌های G_1/S و فاز S را تنظیم می‌کند، تحت عنوان کمپلکس SCF شناخته شده است.

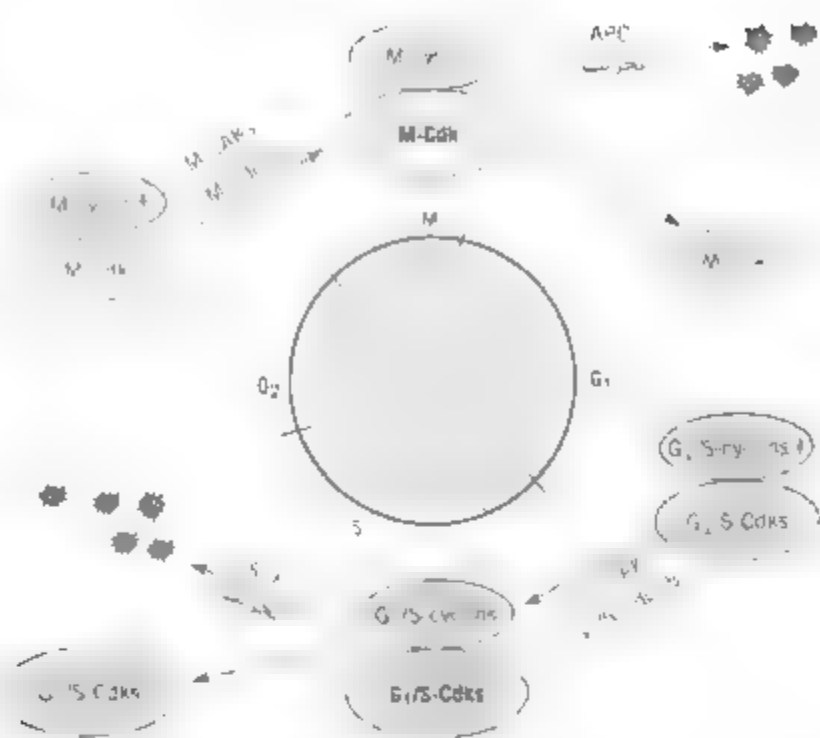
تنظیم فعالیت E2F و انتقال G_1/S توسط Rb

پروتئین Rb (پروتئین حساسیت رتینوبلاستوم^۲) یکی از سوپسترهای مهم G_1/S -Cdk است که به دلیل کمبود آن در سرحد رتینوبلاستوم این چنین نامگذاری شد. طی فازهای G_1 و G_0 ، پروتئین Rb غیرفسفرینه است و Rb غیرفسفرینه به فاکتور رونویسی E2F اتصال یافته و آن را پنهان می‌سازد (شکل ۵-۲۴). به دنبال فسفریلاسیون توسط Cdkهای G_1/S و G_1 ، تغییرات کونفورماسیونی در Rb رخ می‌دهد که همراه با آزادسازی E2F است. E2F به عناصر تنظیمی موجود در ژن‌های هدف اتصال یافته و رونویسی محصولات ژنی مورد نیاز برای فاز S شامل DNA پلیمرراز، دی‌هیدروفلوات ردوکتاز، تمسیر کننده پروتئین‌های سیکلینی فاز G_1/S را افزایش می‌دهد. این پروتئین‌های سیکلینی و G_1/S فعالیت G_1/S -Cdk را زیاد می‌کند. تولید Rb فسفرینه توسط G_1/S -Cdk و آزادسازی فاکتور رونویسی E2F یک نیاز کلیدی برای ورود به فاز S از G_1 می‌باشد. Rb غیرفسفرینه

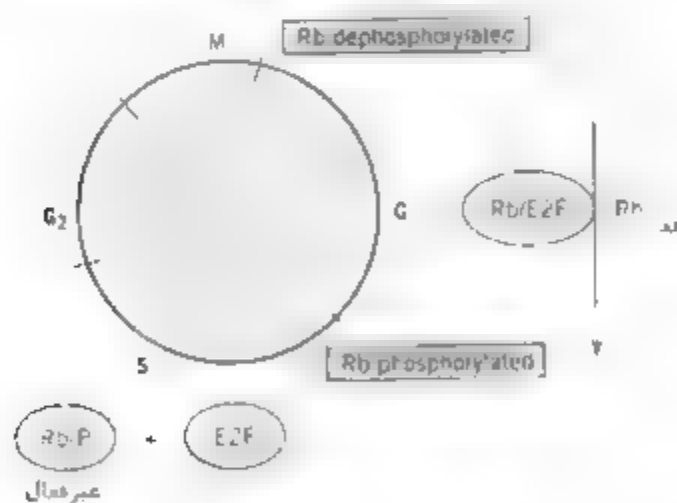
1 M-Cdk activating kinase

2 Anaphase-promoting complex

3. Retinoblastoma sensitivity protein

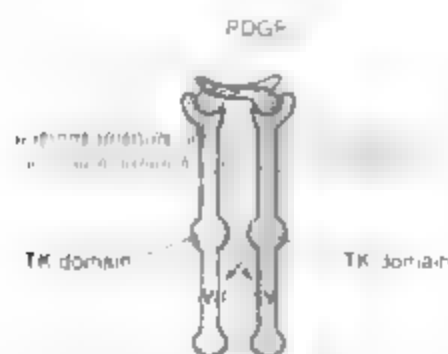


شکل ۴-۲۴ واکنش‌های منتهی به فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی کینازهای وابسته به سیکلین (Cdk). کینازهای وابسته به سیکلین از طریق اتصال به سیکلین خود و فعالیت کیناز فعال‌کننده Cdk (CAK) و CDC25 فسفاتاز مربوطه فعال می‌شوند. فعالیت‌های مربوط به Cdk با تجزیه سیکلین و به دنبال آن اویی کونیناسیون توسط APC در فاز M و SCF در فاز G₁-S از دست می‌روند. وقتی سلول در چرخه سلولی باقی می‌ماند، Cdkها تخریب نمی‌شوند؛ این تخریب زمانی رخ می‌دهد که سلول وارد G₀ شود.



شکل ۵-۲۴ نقش Rb در تنظیم چرخه سلولی. Rb فعال در G₁ وجود دارد که در آنجا به فاکتور رونویسی E2F اتصال یافته و آن را غیرفعال می‌کند. به دنبال فسفریلاسیون توسط G₁-S Cdk، E2F از Rb جدا شده که خود برای بیان ژن‌های مورد نیاز فاز S لازم می‌باشد. با ورود از فاز M به فاز G₁، فسفو-Rb توسط یک فسفاتاز دفسفریله می‌شود.

شکل فعال Rb است. زیر E2F را پنهان و مهار می‌کند. شکل ففسریله Rb که دیگر E2F را پنهان نمی‌کند، شکل غیرفعال Rb می‌باشد.



مسیر هدایت پیام فاکتور رشد

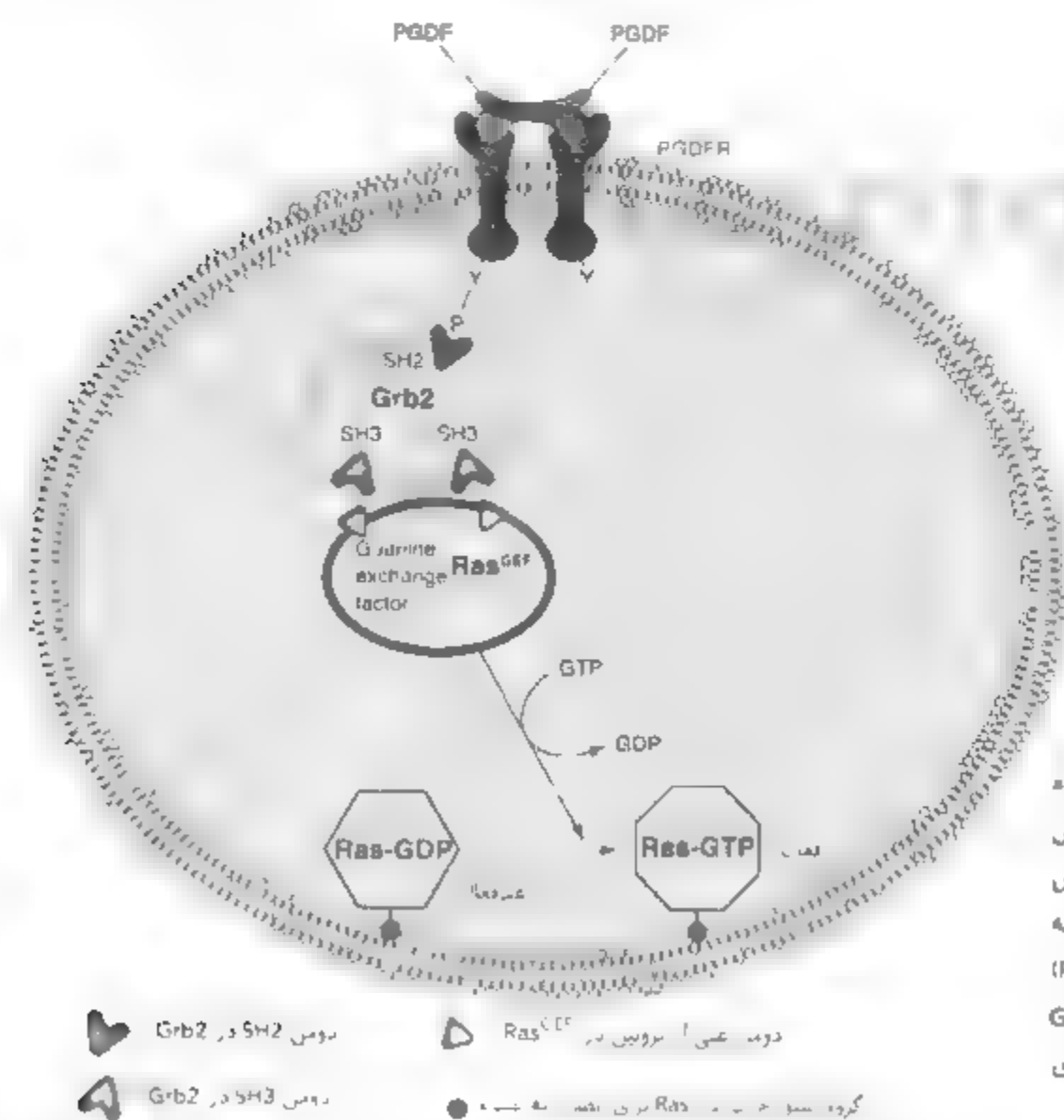
دقیق‌ترین مرحله تنظیمی چرخه سلولی پستانداران، ورود به فاز S است که سلول را متعهد به تکمیل چرخه تقسیم می‌کند. در صورت عدم تقسیم سلولی کامل، به مرگ می‌کشد و ورود به فاز S به طور طبیعی نیاز به یک پیام خارج سلولی نظیر پیام ارسال توسط فاکتورهای میتوزن می‌باشد که معمولاً فاکتور رشد نامیده می‌شوند. فاکتورهای رشد پروتئین‌هایی هستند که یا توسط سلول‌ها برای القاء تقسیم خود (مکانیسم اتوکراین) و یا سلول‌های مجاور و دور دست برای القاء تقسیم سلولی (مکانیسم پاراکراین) ترشح می‌شوند. عظمت پایین پروتئین‌های فاکتور رشد همیشه در محیط خارج سلولی سلول‌های پستانداران وجود دارد و برای حفظ بقای سلول لازم است. سپس عظمت‌های بالاتر پروتئین‌های فاکتور رشد موجب تقسیم سلول‌های هدفی می‌شوند که گیرنده‌های اختصاصی برای پروتئین‌های فاکتور رشد دارند. پروتئین‌های فاکتور رشد به گیرنده‌های فاکتور رشد موجود در غشاء‌های پلاسمایی سلول اتصال می‌یابند. این اتصال منجر به دیمریزاسیون یا پلیمریزاسیون غشاء پلاسمایی می‌شود که یک مرحله ضروری برای انتقال پیام فاکتور رشد می‌باشد. فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) یک همودیمر با دو جایگاه اتصال گیرنده معادل به وجود می‌آورد که به دو پروتئین گیرنده اتصال یافته و با اتصال آنها به یکدیگر موجب تولید یک گیرنده دیمر می‌شود. این فرآیند به دو صورت می‌تواند انجام گیرد: به صورت هم‌زمان یا به صورت متوالی. در صورت هم‌زمانی، دو پروتئین گیرنده به یکدیگر پیوسته می‌شوند و اتصال آنها به یکدیگر تسهیل می‌شود و به صورت متوالی، هر یک از پروتئین‌ها به یکدیگر پیوسته می‌شوند و اتصال آنها به یکدیگر تسهیل می‌شود و به صورت متوالی، هر یک از پروتئین‌ها به یکدیگر پیوسته می‌شوند و اتصال آنها به یکدیگر تسهیل می‌شود.

شکل ۲۴-۷ فسفولاسیون ریشه‌های تیروزین در داخل دومین‌های سیتوپلاسمی گیرنده PDGF. اتصال PDGF به عنوان یک دimer سیمب دیمریزاسیون گیرنده غشایی خود بر می‌شود. سپس فعالیت تیروزین کینازی موجود در ناحیه سیتوپلاسمی یک گیرنده، ریشه‌های تیروزین (۷) موجود در ناحیه سیتوپلاسمی پروتئین گیرنده مجاور را فسفریله می‌کند.

پروتئین‌های گیرنده در میان غشاء پلاسمایی عبور کرده تا یک دومین اتصال به فاکتور رشد موجود در سطح خارج سلولی را به یک دومین کاتالیتیکی سر به سر کینازی در سمت سیتوپلاسمی غشاء پلاسمایی متصل سازند. برخلاف سر به سر / ترنوبین کینازها (برای مثال، PKC، PKA و Cdk) که یک گروه فسفات را بر روی زنجیرهای جایی ریشه‌های سر به سر یا ترنوبین قرار می‌دهند، تیروزین کینازها یک گروه فسفات را به سمت متنی زنجیر یک ریشه تیروزین می‌افزایند. تیروزین‌های ابتدایی که به دنبال فعال شدن گیرنده فسفریله می‌شوند، در داخل توالی سیتوپلاسمی پروتئین گیرنده قرار دارند. فعالیت کینازی یک پروتئین گیرنده در اولیگومر بر روی یک پروتئین گیرنده مجاور در کمپلکس دیمری یا اولیگومری گیرنده عمل می‌کند و برعکس، تا تیروزین‌های مربوط به پروتئین گیرنده پارتنر اتوفسفریله شوند (شکل ۲۴-۷). سپس این فسفوتیروزین‌ها به عنوان جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌های پیام‌رسان سیتوپلاسمی عمل می‌کنند.

برخی گیرنده‌های فاکتور رشد فاقد فعالیت کینازی هستند و به دنبال اتصال فاکتور رشد و اولیگومریزاسیون در غشاء، پروتئین‌های گیرنده به یک پروتئین سیتوپلاسمی مستقل به نام کیناز Src اتصال می‌یابند. افزودن پروتئین Src به این گیرنده‌های فاقد فعالیت پروتئین کینازی، یک فعالیت تیروزین کینازی در آنها به وجود می‌آورد.

پروتئین‌های سلولی مسیر پیام‌رسانی فاکتور رشد به‌طور شش‌صحن حاوی دومین‌های SH2 و SH3 هستند که خود جایگاه‌هایی برای هدایت تعاملات پروتئین-پروتئین دارند که پیام را انتقال می‌دهند. دومین SH2 در پروتئین‌های پیام‌رسانی به یک جایگاه تیروزین فسفریله و دومین SH3 به ناحیه‌ای در پروتئین‌های هدف اتصال می‌یابد که یک ساختمان دوم مارپیچی پلی‌پرولینی دارد (شکل ۸-۲۴). P-Ys محتلف در توالی پروتئین گیرنده، برای اتصال یک ملکول پیام خاص اختصاصی هستند. لذا هر کدام از دومین‌های SH2 پیام‌رسان، یک ویژگی جایگاه دوم دارند که بین توالی‌های احاطه‌کننده P-Ys برای یافتن جایگاه اتصال P-Y در پروتئین گیرنده، تمایز قائل می‌شود. بر این اساس، دومین SH2 ملکول پیام PI3K نه تنها برای فسفوتیروزین، بلکه همچنین برای فسفوتیروزین در تیروزین-۷۴۰ موجود در سوس پروتئین گیرنده PDGF و PLC γ بر روی ریشه فسفوتیروزین موقعیت ۱۰۲۱ موجود در توالی گیرنده ویژگی دارد به‌دنبال اتصال به پروتئین گیرنده، PLC و PI3K به سوسترایی برای تیروزین کیناز گیرنده تبدیل می‌شوند. با فسفریلاسیون ریشه‌های تیروزین



شکل ۸-۲۴ انتقال پیام از گیرنده PDGF به Ras. عشاء پلاسمایی حاوی گیرنده PDGF بر روی ریشه‌های تیروزین اتوفسفریله می‌شود. دومین SH2 Grb2 به ریشه فسفوتیروزین ۴۱۶ موجود در گیرنده PDGF و دومین‌های SH3 آن به ناحیه مارپیچی پلی‌پرولینی Ras^{GEF} (فاکتور تعویض گوانین Ras) اتصال می‌یابند. Ras^{GEF} سبب تسریع در جایگزینی GDP در Ras با GTP می‌شود. سپس Ras-GTP پیام‌های فرودست خود را رسان می‌کند.

موجود در این ملکول‌های پیام، پروتئین پیام‌رسانی فعال می‌شود و احتمال جداسازی از گیرنده برای انتقال پیام خود به محل دیگری در سلول وجود دارد.

پیام تقسیم سلولی به Grb2 انتقال می‌یابد که به ریشه تیورین فسفریله ۷۱۶ موجود در گیرنده PDGF متصل می‌شود. Grb2 دارای فعالیت شانسکی است و به یک سبب-پوش ادابتور است که پیام خود را از طریق تغییر کونفورماسیونی و تعاملات پروتئین-پروتئین انتقال می‌دهد. Grb2 هر دو دومین SH2 و SH3 را دارد (شکل ۸-۲۴). اتصال Grb2 به گیرنده PDGF از طریق دومین SH2 سبب القاء یک تغییر کونفورماسیونی می‌شود که دومین‌های SH3 آن را باز می‌کند تا به یک ناحیه مارپیچ پی-پرولینی در پروتئین GEF^{Ras} (فاکتور تعویض نوکلئوتید گوانینی)^۱ اتصال یابد. سپس GEF^{Ras} که به طریق کونفورماسیونی فعال شده است، پروتئین پیام‌رسان فعال Ras را با تسریع در تعویض GDP اتصال‌یافته به GTP در حلقه متصلی نوکلئوتیدی Ras فعال می‌کند. اسکن ۸-۲۴ GTP-Ras شکل فعال Ras است که از طریق اتصال به کیاری که به دنبال برقراری ارتباط با GTP-Ras فعال می‌شود، یک پیام به فرودست ارسال می‌کند. سپس این کیار آنباز کینازی فرودست را فعال می‌سازد. Ras همچنین یک آنزیم GTPase است که خود را با کاتالیز هیدرولیز GTP اتصال‌یافته به خود به GDP سرفعال نموده و GTP-Ras دارای فعالیت سبب-پوشی را به GDP-Ras غیرفعال تبدیل می‌کند.

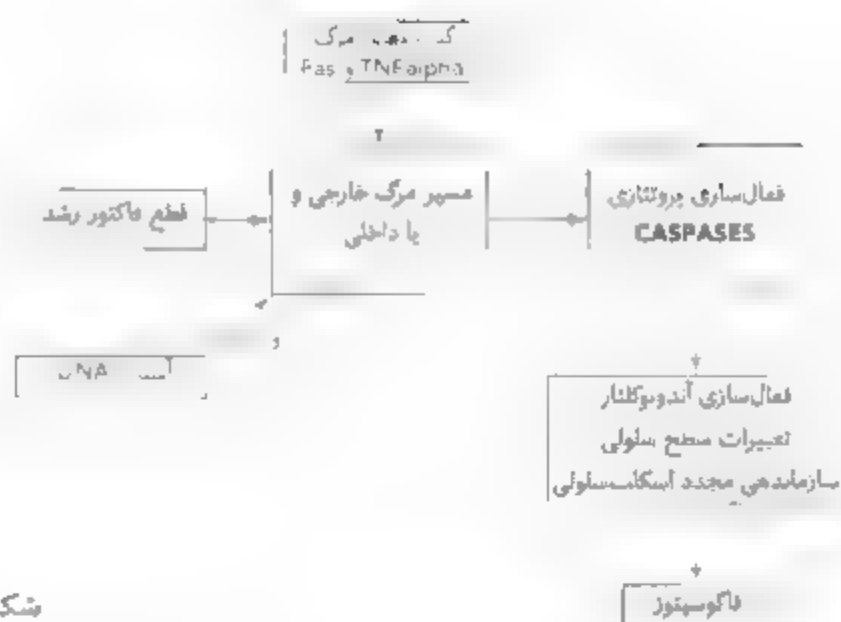
چشم‌های فعال‌سازی Ras که منجر به فعالیت $GTP-Ras$ می‌شوند در حدود ۳۰٪ سرطان‌های انسانی وجود دارند. جهش‌های فعال‌کننده در ریشه‌های اسید آمینه ۱۲، ۱۳ و ۶۱ پروتئین Ras رخ می‌دهند که اسیدهای آمینه مورد نیاز برای فعالیت کاتالیتیکی $Ras\ GTPase$ می‌باشند. کونفورماسیون اونکوزنیک $GTP-Ras$ نمی‌تواند غیرفعال شود و به‌طور پیوسته پیام فرودست را برای ورود سلول به تقسیم سلولی ارسال می‌کند.

در Ras طبیعی، فعالیت غیرفعال‌سازی $Ras\ GTPase$ از طریق اتصال به GAP^{Ras} (پروتئین فعال‌کننده $GTPase$)^۲ حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. هرچند، اتصال GAP^{Ras} به $GTPase$ خنثی Ras اونکوزنیک، اثری ندارد، زیرا به دلیل جهش در ریشه‌های کاتالیتیک Ras، فعالیت $GTPase$ ممکن نمی‌باشد.

برای فعال‌شدن همچنین لازم است که Ras با غشاء ارتباط برقرار کند. برای برقراری ارتباط با غشاء، نیاز به تغییرات معد از ترجمه Ras می‌باشد. این تغییرات شامل برداشت چهار اسید آمینه از انتهای کربوکسیل، متیلاسیون گروه اسید کربوکسیلیک جدید انتهای کربوکسیل، و افزودن یک گروه اسید چرب فارنسیل به یک زنجیر جاسی سیستمین موجود در نزدیکی انتهای کربوکسیل جدید می‌باشد که برای لنگراندازی پروتئین Ras به سطح سینتیلسمی غشاء پلاسمایی لازم است. در برخی ایزوform‌های Ras، گروه آسیل چرب دیگری در نزدیکی انتهای کربوکسیل اضافه می‌گردد.

۱ Guanine-nucleotide exchange factor

۲ GTPase activating factor



شکل ۱۰-۲۴ طرحی از مسیر مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده.

انواع مربوط به آسیب DNA، ورود سلول به فاز S تحت شرایط نامناسب، کمبود تماس سلولی مناسب یا ماتریکس خارج سلولی، کمبود فاکتورهای رشد مورد نیاز در محیط خارج سلولی، یا وجود پروتئین‌های حاوی پیام مرگ در محیط یک سلول، آغار گردد. این پیام‌ها آنزیم‌های سیتوپلاسمی را تحت عنوان کاسپاز فعال می‌کنند. کاسپازها پیوندهای پپتیدی اختصاصی موجود در پروتئین‌های هدف را هیدرولیز می‌کنند که به دنبال فعال شدن توسط یک کاسپاز، مرگ سلولی را تسهیل می‌کند. کاسپازها فعالیت سریع می‌کنند و مرگ را به یک مرحله منتهی می‌کنند. در حین این فرآیند، غشای پلاسمایی حباب‌های کوچکی را به وجود آورده و درات عثایی را آزاد می‌کند که محتویات داخل سلولی را دربرگرفته‌اند. آندوپلازمیک‌ها فعال می‌شوند که DNA کروموزومی را به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم (به طول حدود ۱۷۰ جفت باز) تجزیه می‌کنند. باقیمانده‌های سلول توسط سلول‌های بیگانه حواری نظیر ماکروفاژها بلعیده و هضم می‌شوند (شکل ۱۰-۲۴).

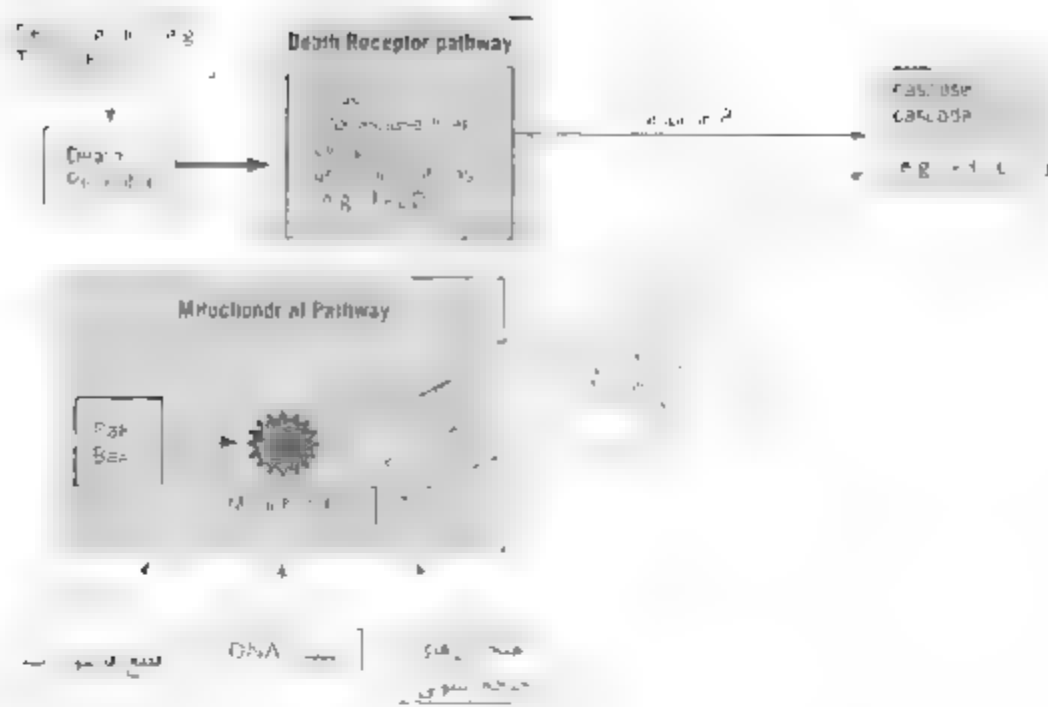
پروتئازهای کاسپاری در یک مکانیسم آشنای مشابه آشنای پروتئازی انعقاد خون و واکنش‌های کمپلمان پروتئازی پاسخ ایمنولوژیکی، توسط کاسپازهای پیش‌ساز فعال می‌شوند. هر کاسپاز با تجزیه یک پیوند پپتیدی توسط یک کاسپاز فرادست در مسیر آشنای فعال می‌گردد. به نوبه خود، کاسپازهای فعال شده بر روی سوبستراهای پروتئینی عمل کرده و سبب تغییرات مشخص مرگ آپوپتوتیک می‌شوند.

مسیرهای اصلی آپوپتوز

مسیر گیرنده مرگ

دو مسیر اصلی فعال‌سازی آشنای کاسپازی و تسریع مرگ سلولی شامل مسیر گیرنده مرگ^۱

1 Death receptor pathway



شکل ۱۱-۲۴ مسیرهای گیرنده مرگ و میتوکندریایی سبب فعال‌سازی آنباز کاسپازی می‌شوند. گیرنده مرگ (خارجی) و میتوکندریایی (داخلی) در محل فعال‌سازی کاسپازها به یکدیگر می‌رسند. لیگاند های مرگ گیرنده مرگ را در جهت اتصال به پروتئین های آدنوپور و پرو-کاسپاز ۸ فعال می‌کند که خود به کاسپاز ۸ فعال می‌گردد. سپس کاسپاز ۸ آنباز کاسپازی را فعال می‌کند. در مسیر میتوکندریایی، Bax و Bak اولیگومریزه شده تا با افزایش نفوذپذیری عشاء خارجی میتوکندری، امکان ورود سیتوکروم c به داخل سیتوپلاسم را فراهم کنند که در آنجا یک آپوپتوزوم با چندین ملکول Apaf1 و پرو-کاسپاز ۹ به وجود می‌آورد. سپس کاسپاز ۹ فعال شده سبب فعال‌سازی آنباز کاسپازی می‌شود. Bcl-2 مانع خروج سیتوکروم c از میتوکندری ها می‌شود. فعال‌کننده های مربوط به مسیرهای گیرنده های و میتوکندریایی (یعنی، TNF α و آسیب DNA) نشان داده شده اند.

(مسیر خارجی) و مسیر میتوکندریایی (مسیر داخلی) می‌باشد (شکل ۱۱-۲۴). میر گیرنده با اتصال یک لیگاند مرگ موجود در محیط خارج سلولی به گیرنده خود در عشاء پلاسماتی سلول هدف آغاز می‌شود. اتصال لیگاند مرگ سبب تسهیل در اتصال پروتئین های آدنوپور داخل سلولی به ناحیه سیگنالینگ پروتئین گیرنده موجود در عشاء پلاسماتی می‌گردد. یکی از این پروتئین ها، FADD است (DD مخفف دومین مرگ^۱ است که اشاره به یک دومین اتصال به دومین در بسیاری از پروتئین های این مسیر دارد). تجمعاتی که به واسطه پروتئین های آدنوپور از طریق تعاملات DD در سمت سیتوپلاسمی گیرنده به وجود می‌آید، حاوی پروتئین پیش ساز کاسپاز ۸، یعنی پرو-کاسپاز ۸، می‌باشد. پرو-کاسپاز ۸ موجود در این تجمعات نیاز به یک فعالیت اتو-پروتئولیتیکی دارد که پیوندهای پپتیدی موجود در نوالی را تجزیه می‌کند که پرو-کاسپاز ۸ را به یک کاسپاز ۸ فعال تبدیل می‌کند. کاسپاز ۸ تجمع و ترک کرده و آنباز پروتئین کاسپاز را آغاز می‌کند (شکل ۱۱-۲۴). تجمع سیتوپلاسمی گیرنده حاوی سپس های آدنوپور متعددی بطیر FADD و ملکول های پرو-کاسپاز ۸ می‌باشد که تحت عنوان DISC (کمپلکس پیام رسانی القاء کننده مرگ^۲) مورد اشاره قرار می‌گیرد.

مسیرهای میتوکندریایی

مسیر داخلی یا میتوکندریایی تحت تنظیم عسلط های بسی پروتئین های دومین BH در عشاء میتوکندریایی خارجی قرار دارد (یک نگاه دقیق تر ۱-۲۴). سیتوکروم c پروتئین پیام رسان میتوکندریایی اصلی است و بعد از نفوذپذیرسازی عشاء خارجی میتوکندری توسط دومین BH پروتئین های پرو-آپوپتوتیک Bax و Bak آپوپتوز با عبور سیتوکروم c از میان این عشاء

1 Death domain

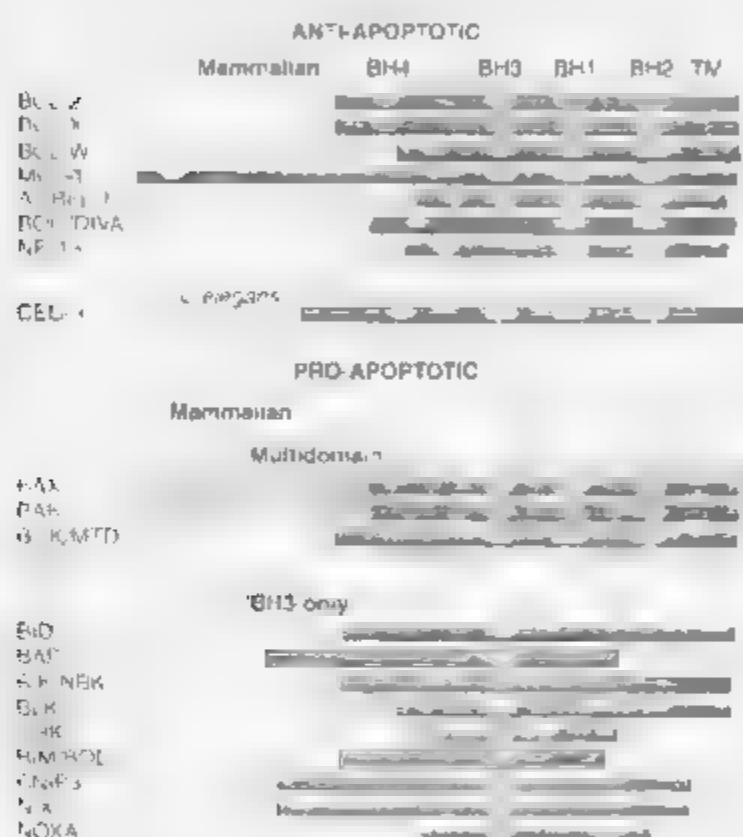
2 Death inducing signaling complex



خانواده پروتئین Bcl-2

پروتئین‌های Bax و Bak که به‌طور خودبه‌خودی پلیمریزه می‌شوند تا غشاء میتوکندریایی را نفوذپذیر کنند، سه دومین BH شامل BH1، BH2 و BH3 دارند. پروتئین‌های BH تسهیل‌کننده تنها دومین BH3 را دارند و تحت عنوان پروتئین‌های فقط-BH3 (BH3-only) نامیده می‌شوند.

خانواده پروتئین Bcl-2 نقش‌های پرو- یا آنتی-آپوپتوتیک در غشاء میتوکندریایی دارند. اعضای این خانواده براساس داشتن یک یا چند دومین همولوژی Bcl-2 (BH) مشخص می‌شوند. فعالیت این دومین‌ها در اتصال به پروتئین‌های دیگر این خانواده از طریق تعاملات دومین BH است. پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک شامل Bcl-2، Bcl-X_L، Bcl-X_S، Bcl-2L1 و Bcl-2L2 هستند که به صورت BH1، BH2، BH3 و BH4 شماره‌گذاری می‌شوند.



دیاگرام شماتیک دومین‌های BH در پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک غشاء میتوکندریایی. پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک غشاء میتوکندریایی پروتئین‌هایی هستند که به پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک متصل می‌شوند و آنها را پنهان می‌سازند. چهار دومین مختلف دارند (گروه BH1، BH2، BH3، BH4 و BH5). همولوگ‌ها عبارتند از Bcl-2، Bcl-X_L، Bcl-X_S، Bcl-2L1، Bcl-2L2، Bcl-2L3، Bcl-2L4، Bcl-2L5، Bcl-2L6، Bcl-2L7، Bcl-2L8، Bcl-2L9، Bcl-2L10، Bcl-2L11، Bcl-2L12، Bcl-2L13، Bcl-2L14، Bcl-2L15، Bcl-2L16، Bcl-2L17، Bcl-2L18، Bcl-2L19، Bcl-2L20، Bcl-2L21، Bcl-2L22، Bcl-2L23، Bcl-2L24، Bcl-2L25، Bcl-2L26، Bcl-2L27، Bcl-2L28، Bcl-2L29، Bcl-2L30، Bcl-2L31، Bcl-2L32، Bcl-2L33، Bcl-2L34، Bcl-2L35، Bcl-2L36، Bcl-2L37، Bcl-2L38، Bcl-2L39، Bcl-2L40، Bcl-2L41، Bcl-2L42، Bcl-2L43، Bcl-2L44، Bcl-2L45، Bcl-2L46، Bcl-2L47، Bcl-2L48، Bcl-2L49، Bcl-2L50، Bcl-2L51، Bcl-2L52، Bcl-2L53، Bcl-2L54، Bcl-2L55، Bcl-2L56، Bcl-2L57، Bcl-2L58، Bcl-2L59، Bcl-2L60، Bcl-2L61، Bcl-2L62، Bcl-2L63، Bcl-2L64، Bcl-2L65، Bcl-2L66، Bcl-2L67، Bcl-2L68، Bcl-2L69، Bcl-2L70، Bcl-2L71، Bcl-2L72، Bcl-2L73، Bcl-2L74، Bcl-2L75، Bcl-2L76، Bcl-2L77، Bcl-2L78، Bcl-2L79، Bcl-2L80، Bcl-2L81، Bcl-2L82، Bcl-2L83، Bcl-2L84، Bcl-2L85، Bcl-2L86، Bcl-2L87، Bcl-2L88، Bcl-2L89، Bcl-2L90، Bcl-2L91، Bcl-2L92، Bcl-2L93، Bcl-2L94، Bcl-2L95، Bcl-2L96، Bcl-2L97، Bcl-2L98، Bcl-2L99، Bcl-2L100.

فعال می‌شود (شکل ۱۲-۲۴). نفوذپذیرسازی غشاء نسبت به سیتوکروم c توسط هترو- یا هومو-اولیگومرهایی از Bax و Bak پروتئین‌های BH حاصل می‌شود که در غشاء خارجی یافت می‌شوند. در مقابل، پروتئین‌های دومین BH آپوپتوتیک Bcl-2 و Bcl-X_L از طریق اتصال به Bax و Bak و جلوگیری از پیوستن آنها به یکدیگر، مانع هم-پیوستگی آنها می‌شوند. لذا احداث مرگ سلولی وابسته به عضویت‌های نسبی پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک Bax و Bak و آنتی-آپوپتوتیک نظیر Bcl-2 و Bcl-X_L در غشاء میتوکندریایی خارجی می‌باشد. در صورتی که غلظت پروتئین‌های Bcl-2 و Bcl-X_L با جایگاه‌های حالی بیش از غلظت Bax و Bak باشد، تجمعات Bak/Bax تشکیل شده و سلول زنده خواهد ماند. هرچند، در صورتی که غلظت‌های نسبی پروتئین‌های Bax و Bak بیش از ظرفیت اتصال



شکل ۱۲-۲۴ تنظیم آپوپتوز توسط سیتوکروم c و سایر پروتئین‌های میتوکندریایی. اویگومرهای Bax و Bak یا Bax در غشاء خارجی میتوکندری، این غشاء را نسبت به فعال سیتوکروم c از میتوکندری‌ها به سیتوپلاسم نفوذپذیر می‌کند. Bcl-2 و Bcl-X_L با اتصال به Bax و Bak و جلوگیری از خود-همایس Bax و Bak، سبب مهار نفوذپذیرسازی غشاء می‌شوند. پروتئین‌های تسهیل‌کننده، نظیر Bad و Bid، آپوپتوز را با تسریع جدایی Bax و Bak از Bcl-2 و Bcl-X_L یا تسریع یک کومپلکس Bax/Bak فعال از اویگومرهای Bax/Bak افزایش می‌دهند. در سیتوپلاسم، سیتوکروم c به کمپلکس آپوپتوزوم اتصال یافته که منجر به فعال‌سازی پرو-کاسپاز ۹ به کاسپاز ۹ فعال می‌شود. Smac/DIABLO نیز می‌تواند وارد سیتوپلاسم شده و با مهار XIAP سبب فعال‌سازی کاسپازها شود. XIAP یک مهارکننده فعالیت کاسپاز است. AIF و EndoG می‌توانند از میتوکندری‌ها به داخل هسته رفته تا در آنجا تخریب DNA را تسریع کنند. خطوط آبی اثرات آنتی-آپوپتوتیک و خطوط قرمز اثرات پرو-آپوپتوتیک را نشان می‌دهند.

Bcl-2 و Bcl-X_L باشد، این پروتئین‌ها خود-تجمع^۱ شده و نفوذپذیری غشاء خارجی میتوکندری را تسهیل می‌دهند. هم‌اکنون، یک سیتوکروم c میتوکندری به سیتوپلاسم و آغاز فعال‌سازی مسیر و مرکز سیتی می‌باشد. پروتئین‌های تسهیل‌کننده دوم BH دیگر در غشاء پلاسمایی مستقیماً به اویگومرهای Bax/Bak اتصال یافته و نفوذپذیرسازی را توسط اویگومر Bax/Bak تسریع می‌کند.

حداقل ۲۴ پروتئین غشاء میتوکندریایی دوم BH در انسان وجود دارند که در سه کلاس دسته‌بندی می‌شوند: ۱. پروتئین‌های سی پوسر نظیر Bcl-2 و Bcl-X_L (۲) پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک نفوذپذیرسازی غشاء Bax و Bak و (۳) پروتئین‌های تسهیل‌کننده پرو-پوسر نظیر Bad، Bid، Bim، PUMA و Noxa. پروتئین‌های موجود در تمامی این کلاس‌های وظیفه‌دار حاوی دوم‌های BH دوم‌های همولوژی Bcl-2^۲ هستند که حلقه‌های اتصال دهنده خود-بستگی و برقراری بستگی‌های خود-بستگی در دوم BH دیگر می‌باشند (یک نگاه دقیق‌تر ۱-۲۴). ابروفرمی از Bcl-2 که بیان می‌شود، بستگی به نوع سلول دارد.

در داخل سیتوپلاسم، سیتوکروم c به داخل یک تجمع پروتئینی متصل می‌شود که حاوی ملکول‌های متعدد پروتئین^۳ است. Apaf1^۴ دستور پروتئینیک فعال‌کننده پروتئین و پرو-کاسپاز ۹ است. کمپلکس سیتوپلاسمی را آپوپتوزوم^۵ گویند و از نظر عملکرد مشابه DISC^۶ می‌گیرند. مرگ (ص ۱۳۴۲) می‌باشد. افزودن سیتوکروم c به آپوپتوزوم منجر

1 Self-aggregate

5 Apoptotic protease-activating factor 1

2 Bcl-2 Homology domains

6. Apoptosome

3 Self-association

4 Heteroassociation

به هیدرولیز اتوکالتلیتیک پیوندهای پتیدی اختصاصی در توانی پرو-کاسپاز ۹ می شود که نتیجه آن تولید کاسپاز ۹ فعال می باشد. کاسپاز ۹ پروتئازوم را ترک کرده و آبشار کاسپاز را برای اجرای موج آپوپتوتیک فعال می سازد (شکل ۱۲-۲۴).

پروتئین های میتوکندریایی دیگر غیر از سیتوکروم c از میان غشاء میتوکندریایی نفوذپذیر
عمور کرده و تحت شرایط خاصی، آپوپتوز غیر وابسته به پروتئین c را اعمار می کند (شکل
۱۲-۲۴). پروتئین Smac/DIABLO وارد سیتوپلاسم شده و XIAP (مهارکننده مرتبط با X
آپوپتوز) را مهار می کند که یک پروتئین مهارکننده پروتئاز کاسپار است و به طور طبیعی
مانع فعالیت کاسپازی پایه در غیاب پیام فعال سازی پرو-آپوپتوتیک می گردد. با مهار
مهارکننده کاسپارها (XIAP)، Smac/DIABLO آپسار کاسپری را فعال می سازد پروتئین های
میتوکندریایی AIF و endoG در میتوکندری ها آزاد شده و برای فعال سازی تجربه DNA
در آپوپتوز سلولی، ورد هسته می شود

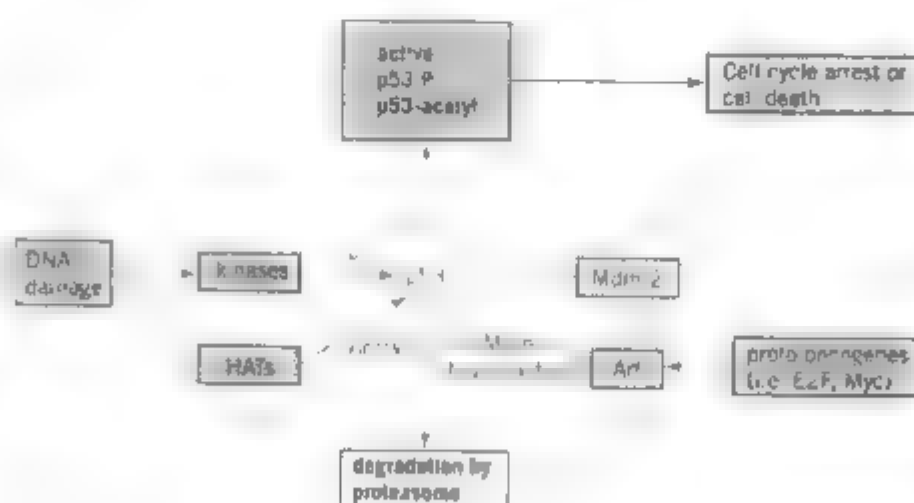
القاء آبيوتور توسط p53

تقسیم سلولی سلول‌هایی که DNA آسیب دیده دارند، توسط مگنسیم‌های غیرواسته به p53 متوقف می‌گردد. p53 می‌تواند با افزایش میزان CKI p21 (ص ۱۳۳۶) سبب مهار چرخه سلولی در مرحله G₁/S شود و همچنین می‌تواند منجر به حذف یا کاهش بیان ژن‌ها شود. حذف یا کاهش بیان ژن‌ها می‌تواند منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G₁/S شود. حذف یا کاهش بیان ژن‌ها می‌تواند منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G₁/S شود.

عطلت p53 توسط سرعت تخریب این پروتئین، و سرعت رونویسی ژن آن، تعیین می‌شود. تخریب p53 ناشی از Mdm2 می‌باشد که یک E3 اوبی‌کوئیتین لیگاز است. پلی‌اوبی‌کوئیتیلایسویی که توسط Mdm2 کاتالیز می‌شود، تخریب p53 توسط پروتئازوم‌ها را افزایش می‌دهد. تنظیم Mdm2 مسبب می‌شود تا عطمت حالت-پایدار p53 در غیاب آسیب DNA یا استرس لقاء‌کننده p53، به‌صیر حالتی که در زمان کوتاه‌شدن تلومر و هیپوکسی رخ می‌دهد، در میران پایین بگه داشته شود. شکست زنجیر DNA به‌واسطه آسیب DNA، پروتئین کیسارهای متصل به کروماتین ATM، ATR و پروتئین کیسار وابسته به DNA (DNA-PK) را فعال می‌کند. مسیرهای آسیب DNA همچنین لیبرین استیل-ترانسفراز p300/CBP را فعال می‌سازد که p53 را بر روی ریشه‌های لیبرین خاصی استیل می‌کند. استیلایسون همراه با فسفریلایسون مانع اوبی‌کوئیتیلایسون توسط Mdm2 پروتئین p53 شده و بنابراین عطمت p53 را افزایش می‌دهد. این افزایش در میران p53 منجر به رونویسی

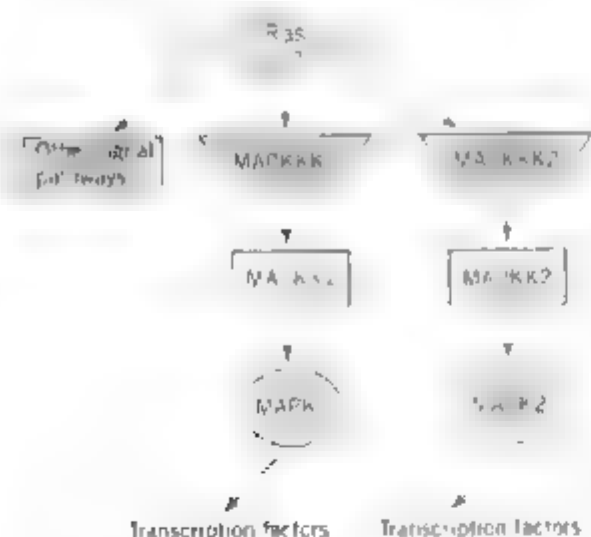
ژن p21 در جهت تولید p21 به عنوان مهارکننده Cdk می‌گردد که مانع پیشرفت سلول در مراحل انتقالی G_1 به S و G_2 به M می‌گردد (ص ۱۳۳۰). در صورتی که آسیب DNA برای ترمیم زیاد باشد، غلظت‌های بالاتر p53، به دلیل تغییرات کورلا (فسفریلاسیون و استیلایسیون)، منجر به آپوپتوز لته شده توسط p53 از طریق (۱) افزایش میزان رونویسی Bax و چندین پروتئین پرو-آپوپتوتیک تسهیل کننده نظیر PUMA و (۲) فعال سازی Bax سیتوپلاسمی تولیدکننده شکل سیتوپلاسمی برای پیوستن در غشاء میتوکندریایی می‌گردد. هر دو مکانیسم غلظت پروتئین‌های BH پرو-آپوپتوتیک را در غشاء میتوکندری افزایش داده، منجر به پیوستن سببی می‌گردد.

میزان p53 همچنین توسط فاکتورهای رونویسی Myc و E2F در فاز S چرخه سلولی تنظیم می‌گردد (ص ۱۳۳۰). در حالی که این فاکتورهای رونویسی بیان پروتئین‌های بحرانی فاز S در تقسیم سلولی را افزایش می‌دهد، در زمانی که شرایط برای تقسیم سلولی مناسب نیست، مرگ سلولی را نیز آغاز می‌کنند. این موضوع تأکید می‌نماید که تعهد برای ورود به فاز S یک تصمیم غیرقابل برگشت بحرانی برای سلول است که برحسب شرایط منجر به تقسیم یا مرگ سلولی می‌شود. تحت شرایط نامساعد تقسیم سلولی در فاز S، افزایش میزان E2F و Myc سبب افزایش رونویسی ژن پروتئین Arf می‌شود. Arf به Mdm2 متصل شده و مانع سبب p53 می‌گردد. شکل ۱۳-۲۴. E2F و Myc، در طریق Arf، غلظت p53، رونویس سلولی را در این مسیر مرگ سببی که توسط E2F یا Myc آغاز شده است، در سلول‌های سرطانی دچار کمبود p53 فعالیت نمی‌کند.



ولی تحت شرایط غیرطبیعی، بیان Arf را زیاد می‌کند. Mdm2 اتصال یافته تا مانع تعین آن با p53 شود و به موجب آن غلظت p53 را زیاد می‌کند. مکانیسم Arf-آفاده شده ممکن است یک درجه ایمنی سلولی برای توقف تقسیم سلولی در زمان بعد از آفاده فرایند تقسیم سلولی باشد که پیام‌ها یا شرایط منعی به وجود می‌آیند. افزایش فعالیت p53 منجر به توقف چرخه سلولی یا آپوپتوز می‌شود. خطوط فرمر مراحل منتهی به فعال سازی p53 و خطوط آبی مراحل منتهی به غیرفعال سازی p53 را نشان می‌دهد.

شکل ۱۳-۲۴. تنظیم فعالیت p53. تحت شرایط طبیعی، غلظت p53 توسط Mdm2 پایین نگه داشته می‌شود. Mdm2 اوبی‌کویتیناسیون p53 و تخریب آن توسط پروتئازوم‌ها را افزایش می‌دهد. فسفریلاسیون و استیلایسیون ریشه‌های مناسب توسط کیناز و آنزیم‌های HAT مانع تخریب p53 شده و فعالیت رونویسی آن را بر افزایش می‌دهد. برخی پروتئین‌های فاکتور رونویسی پروتئوزوم‌کوزی، نظیر E2F و Myc به عنوان پروتئین‌های فروسازنده نومور عمل می‌کنند. تحت شرایط مناسب، E2F و Myc سبب تسریع در بیان ژن‌های مورد نیاز برای تقسیم سلولی می‌شوند.



شکل ۱۴-۲۴ مسیرهای متعددی ممکن است توسط Ras تنظیم شوند. Ras هاب مسیرهای متعددی است که به آنها تقسیم سلولی، بلکه همچنین آپوپتوز، تمایز و سایر فعالیت‌های مهم سلولی را تنظیم می‌کند. MAPKKK یک MAPK کیناز کیناز است و MAPKK یک MAPK کیناز است. MAPKs به دنبال فعال‌سازی توسط یک MAPKK می‌تواند به هسته رفته تا در آنجا فاکتورهای رونویسی را فسفریله و به موجب آن تنظیم کنند. این کینازها همچنین ممکن است پروتئین‌هایی غیر از فاکتورهای رونویسی را فسفریله کنند. اهداف دیگر این کینازها شامل دومین BH پروتئین‌های پرو- و آنتی- آپوپتوتیک و p53 هستند.

مسیرهای MAPK هم مرگ سلولی و هم بقاء سلولی را تنظیم می‌کنند. همانند Myc و E2F، MAPK کینازها نقش‌های دوگانه‌ای در تقسیم سلولی و مرگ سلولی دارند. مسیرهای MAPK توسط یک پیام فاکتور رشد میتوزن فعال شده و پیام را به فاکتورهای رونویسی موجود در هسته ارسال می‌کنند (شکل ۹-۲۴ را ببینید). در مسیر پیام‌رسانی ابتدایی که پیام تقسیم سلولی را ارسال می‌کند، MAPKKK عبارتست از Raf که به دنبال آن MAPKK MEK و MAPK ERK قرار دارند. در واقعیت، مسیرهای متعدد MAPK متعددی در جهت فرودست Ras وجود دارند، لذا Ras نقطه کانونی برای شبکه‌ای از مسیرها است (شکل ۱۴-۲۴). کدام یک از این مسیرهای فرودست فعال می‌شوند و میزان فعال‌سازی و مدت پیام مسیر MAPK بستگی به نوع سلول و زمینه سلولی دارد. با وجود اینکه سه فرودست Ras می‌تواند به MAPK متعددی را فعال سازد، سایر ملکول‌های پیام‌رسانی می‌توانند مسیرهای MAPK فرودست Ras مجزا را فعال سازند. لذا در غیاب فعال‌سازی Ras، مسیرهای MAPK خاصی توسط نور UV، تشعشع، میتوژن‌ها یا ملکول‌های استرس التهاب فعال می‌گردند. سپس این مسیرهای MAPK تقسیم، تمایز یا آپوپتوز سلولی را برحسب یکپارچگی و تفسیر سلولی شدت، زمان و مدت تمامی پیام‌های مسیر MAPK تنظیم می‌کنند، چرا که برخی از این پیام‌ها ممکن است برای یک فرایند یا خاصیت سلولی خاص مفید و بقیه مست باشد. بد فعال‌سازی MAPK JNK معمولاً سبب تسریع در آپوپتوز می‌شود، ولی به ندرت و تنها در انواع خاصی از سلول‌ها، JNK از طریق فسفریلاسیون Bcl-2 آنتی- آپوپتوتیک در جهت تسریع در جدایی آن از غشاء میتوکندریایی، سبب تسریع در مرگ سلولی می‌شود (شکل ۱۵-۲۴). JNK همچنین می‌تواند p53 را فسفریله نموده و سبب مقاومت آن در برابر اثری کویتیلایسون Mdm-2 گردد. برعکس، MAPK ERK، MAPKKK Raf و Akt با فسفریلاسیون دومین BH پروتئین‌های پرو- آپوپتوتیک دومین BH که سبب کاهش غلظت و فعالیت آنها در غشاء میتوکندری می‌شود، بقاء سلول را تسریع می‌کند (شکل ۱۵-۲۴). کیناز Akt نیز فاکتور رونویسی NFkB را فعال می‌سازد که رونویسی ژن‌های تسریع‌کننده بقاء سلولی را افزایش می‌دهد. لذا کینازهای مختلف فرودست Ras پیام‌های مخالف بقاء و مرگ را ارسال می‌کنند؛ نتیجه واقعی پیام‌رسانی MAPK بستگی به وجود یا عدم وجود پیام‌های خارج سلولی دیگر، وضعیت فیزیولوژیک سلول و نوع سلول دارد.

۴-۲۴ • سرطان

اونکوژن‌ها و تومورهای فرونشاندنده تومور

تسریع چرخه تقسیم سلولی و مقاومت به آپوپتوز، خصوصیات کلیدی یک سلول سرطانی است. ژن‌هایی که پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که تسریع‌کننده تقسیم سلولی یا مقاومت به

جدول ۲-۲۴. نمونه‌هایی از محصولات پروتئوونکوژنی که تقسیم سلولی و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند

فعال‌کننده‌های تقسیم سلولی	
فاکتورهای رشد	FGF، PDGF (sisl)، و سایر فاکتورهای مینوزن
گیرنده‌های فاکتور رشد	PDGFR و سایر گیرنده‌های فاکتور رشد
۱. مسیرهای تیروزین کیناز سینوبلاستی	خانواده Src پروتئین‌ها
پروتئین‌های آداپتور	Grb-2
پروتئین‌های اتصال Ras GTP	N-Ras، H-Ras، K-Ras
کینازها و کوفاکتورهای کیناری	سیکلین‌ها، Cdk، CAK، و MAPKs
مسئمتارها	Cdc25
فاکتورهای رونویسی	Myo، Jun، Fos، و E2F
فعال‌کننده‌های مقاومت آپوپتوتیک (بقاء)	
پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک دومین BH	Bcl-2، Bcl-X _L
تسریع تخریب p53	Mdm2
مهارکننده‌های کاسپاز	XIAP
کینازهای آنتی-آپوپتوتیک	Akt، Raf (MAPKKK)
فاکتور رونویسی	NF-κB

شامل Bcl 2 و Mdm 2 هستند که به نفع بسیاری از سرطان‌ها اثر می‌کند. برجسته‌ترین اوبکوژن در سرطان‌های انسانی، p53 فعال‌شده می‌باشد که در حدود ۳۰٪ موارد سرطان‌های انسانی یافت می‌شود.

برخلاف اثر اوبکوژن‌ها، محصولات ژن‌های فروشاننده تومور^۱ سبب تقسیم سلولی خاموش و یا تسریع آپوپتوز می‌شوند. از دست‌رفتن فعالیت‌های فروشاننده تومور همراه با تسریع در ایجاد سرطان می‌باشد. p53 که در حضور سبب DNA سبب آپوپتوز می‌شود، برجسته‌ترین پروتئین فروشاننده تومور است. ژن p53 در حدود ۵۰٪ سرطان‌های انسانی غیرفعال است یا فعالیت خود را از دست داده است و در اکثر ۵۰٪ موارد دیگر، مسیرهای p53 از تنظیم خارج می‌شوند. پروتئین Rb یک فروشاننده تومور برجسته است و از دست رفتن فعالیت آن سبب ارادساری E2F و ورود دائمی به داخل فاز S از G1 می‌شود. CKIs، نظیر p21، فروشاننده‌های توموری هستند که به دنبال آسیب DNA مانع پیشرفت چرخه سلولی می‌شوند. پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک دومین BH نظیر Bak، Bax و Bad، فروشاننده‌های توموری هستند (ارتباط بالینی ۱-۲۴). هر دو آلل یک ژن فروشاننده تومور می‌بایست حذف شوند تا فعالیت فروشانندگی تومور آن در یک سلول از بین برود. لذا برخلاف پروتئوونکوژن‌ها لازم است جهش‌های غیرفعال‌کننده در ژن‌های فروشاننده تومور در هر دو آلل رخ دهد تا فعالیت فروشاننده از دست برود. از اینرو، در اغلب موارد برای



DNA ویروس‌های اونکوژنیک

DNA ویروس‌های اونکوژنیک تولید پروتئین‌های ویروسی می‌کند که سبب افزایش بقاء سلول میزبان در هنگام همانندسازی ویروسی و القاء آنزیم‌های فاز S ژن‌های سلول میزبان برای همانندسازی DNA ویروسی خود می‌شوند. بعد از تکمیل همانندسازی ویروسی، ویروس با تجزیه عشاء پلاسمایی سلول میزبان، بین سلول‌ها را در بین می‌برد (چرخه لیتیک). در موارد نادر طی یک عفونت ویروسی، ژن‌های ویروسی که ورود به فاز S را افزایش و مقاومت به آپوپتوز را زیاد می‌کنند، طی یک رخداد نوترکیبی، در داخل DNA سلول میزبان قرار می‌گیرند. این نوترکیبی می‌بایست در سلول میزبانی رخ دهد که عفونت ویروسی را حفظ می‌کند تا برای ارگانیسم میزبان سرطانزا شود. در صورتی که بعداً ژن حیاتی در داخل DNA میزبان به میزان بیش از حد و کنترل نشده‌ای بیان شود، این ژن یک اونکوژن ویروسی خواهد بود و می‌تواند یک فرایند سرطانزایی منتهی به یک سرطان را آغاز کند. DNA ویروس‌هایی که می‌دانیم ایجاد سرطان می‌کنند شامل پاپیلوما ویروس انسانی (HPV)، ویروس ابشتن-بهر (EBV)، هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کپوری

(KSHV) و ویروس هپاتیت B (HBV) می‌باشند (جدول زیر را ببینید). پاپیلوما ویروس یک عامل ایجادکننده در بیش از ۹۵٪ سرطان‌های سرویکال رحم می‌باشد. پروتئین ویروسی EBV E7 به پاکت اتصال Rb سلولی اتصال یافته و سبب جدایی E2F از Rb می‌شود که نتیجه آن تنظیم-افزایشی وابسته به E2F پروتئین‌های فاز S می‌باشد. اونکو پروتئین ویروسی E6 به p53 سلولی اتصال یافته و تخریب آن را تسریع می‌کند که نتیجه آن حذف مکانیسم‌های وابسته به p53 تنظیمی و آپوپتوتیک چرخه سلولی می‌باشد. اخیراً استفاده از دو واکسن برای پیشگیری از عفونت با موش‌های پاپیلوما ویروسی مورد تأیید قرار گرفته است که معمولاً با سرطان‌های سرویکس زنان ارتباط دارند. سایر اونکو پروتئین‌های ویروسی به‌طور مشابه با ملکون‌هایی در مسیرهای سلولی تداخل می‌کند که سبب افزایش تقسیم سلولی تنظیم‌نشده، بقاء سلولی و نامیرایی سلولی می‌شوند که همگی آنها از خصوصیات سلول‌های سرطانی هستند (جدول زیر را ببینید).

DNA ویروس‌های انسانی

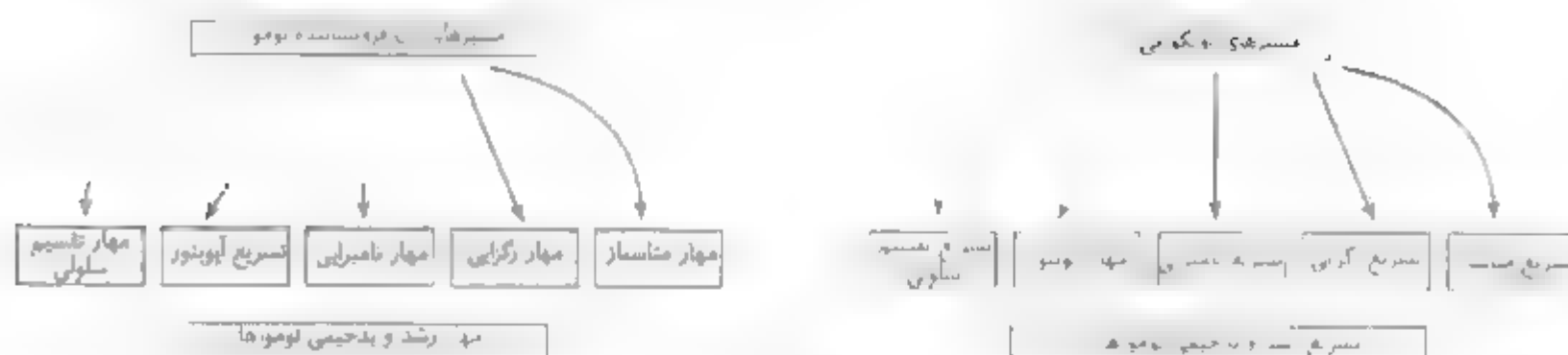


انواع DNA ویروس‌ها	انواع سرطان	پروتئین‌های اونکوژن ویروسی و فعالیت‌های آنها ^۱
پاپیلوما ویروس انسانی (HPV)، برخی زیرنوع‌ها	سرطان‌های سرویکال، آنوزیتال	E7 مانع Rb می‌شود، E6 مانع p53 می‌شود
ویروس ابشتن-بهر (EBV)	بیماری لنفو پرولیفراتیو، لنفوم بورکیت، سرطان‌های نارودارینژیل، لنفوم هوجکین، لنفوم غیرهوجکین در بیماران با ایمنی سرکوب‌شده	LMP-1 سبب افزایش تلومرر، c-IAP، و Bcl-2 شده و سبب کاهش c-Myc و Bax می‌شود
هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کپوری (KSHV)	سارکوم کپوری، لنفوم اوویوزن اولیه مرتبط با ایدز، بیماری چندمرکزی کاسلسم	LANA-1 سبب افزایش تلومرر و کاهش p53 می‌گردد
ویروس هپاتیت B (HBV)	کارسنوم هپاتوسلولار	EBNA2 سبب افزایش فعالیت NFκB در جهت تسریع بقاء می‌شود

^۱ جدول

^۲ اثرات اونکو پروتئین‌ها بر اساس نوع سلول اختصاصی است.

غیرفعال‌سازی و همکاری مؤثر در یک فنوتیپ سرطانی لازم است جهش‌های غیرفعال‌کننده در هر دو آلل ژن فرونشاندن رخ دهد.

[illegible]

مجله ۱۶ ۲۴ مسرهای اوکوزی مسرهای ویکوری سبب مسرع در مسرع
سوی مهر نومور مسرع نامریی سوی مسرع مسرع سول نوموری و مسرع
رگی می سوب خطوط مسرع - گری سولهای مجور برابرمه سبب در سبب
به آن سول نوموری نشان می دهد.

خصوصیات سلول‌های سرطانی

دو خصوصیت اصلی مورد نیاز یک سلول سرطانی، شامل تقسیم سلولی تنظیم نشده و مقاومت به آپوپتوز، مورد تأکید قرار گرفته است. سلول‌های سرطانی همچنین فایبرایی^۱ سلولی، توانایی در بزرگاری^۲، و توانایی در متاستاز را نشان می‌دهند. احتمال دارد ژن‌هایی که در این خصوصیت

درجہ اولیٰ میں داخل ہوئے اور ان کے لئے ایک مدرسہ بھی بنوایا گیا۔
 یہ مدرسہ ۱۳۴۷ء میں بنوایا گیا اور اس کے نام پر ۱۳۴۷ء

نامبرده می‌شود و برای یک سبب در چند سبب‌های متعددی در جدول‌های زیر می‌باشد.

سبب‌های میرا، بطور سبب‌های این تالیل انسانی طبیعی در کشت سبب، ۲۰ تا ۲۰۰ سبب تقسیم شده و سپس وارد سبب‌های پیری می‌شود. سبب‌های موجود در جدول که یک سبب نامبردا مشتق شده‌اند، به‌طور نامحدودی به تقسیم ادامه می‌دهند.

و گزاینی اشاره به رشد عروق خونی دارد. این فرایند برای فراهم سازی مواد غذایی و اکسیژن مورد نیاز یک توده توموری در حال رشد لازم است. سلول تومور بدخیم همچنین قابلیت متاستاز را دارد. متاستاز سلول های سرطانی به صورت رشد تومور در محل های مختلف، چیزی است که معمولاً منجر به مرگ متلایان به سرطان می شود. در متاستازی که از سر به خون انحام می شود، سلول های توموری از تماس های خود با سلول های دیگر موجود در داخل توده توموری جدا شده، از میان غشاء پایه و ماتریکس خارج سلولی احاطه کننده به داخل مویرگ ها حرکت می کنند، از طریق خون به یک بافت هدف می رود، از عروق خونی خارج می شود و در محل جدید تکثیر یافته تا تومور دیگری را تولید کند.

نامبرایی سلول‌های سرعطنانی

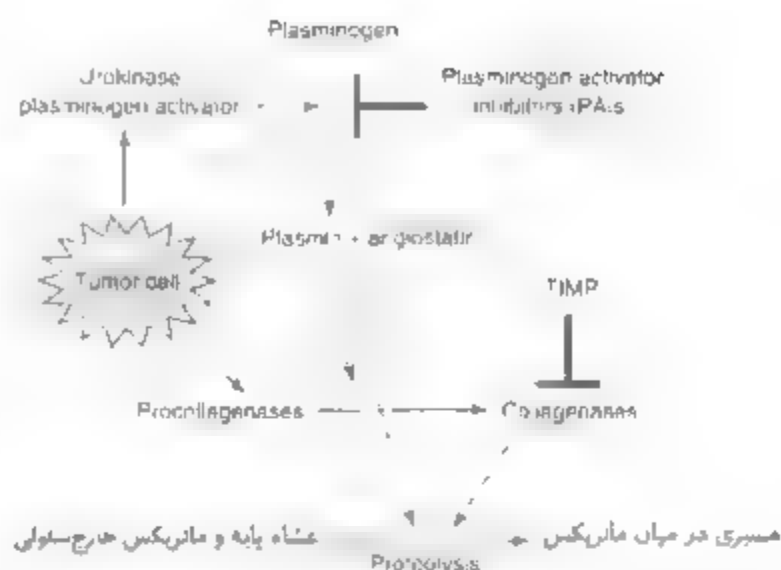
بامرای، ملول، اسماً واسمه به توانایی اکثر ملول‌های سرطانی در حفظ بیان هویت

تلومرازی خود می باشد (ص ۲۱۳). تلومراز طول نواحی تلومری را در انتهای کروماتیدها حفظ می کند. در هر زمان که کروماتیدها دو برابر می شوند، یک قطعه نوکلئوبندی انتهایی از دست می رود، و در صورتی که امتداد تومور توسط تلومراز انجام نشود، سلول های زاده برای محافظت در برابر آسیب DNA، وارد فاز پیری می شوند. در حالی که اکثر سلول های طبیعی فعالیت تلومراری را با افزایش سن موجود زنده و تقسیم سلولی تکراری ردست می دهند، ۹۰٪ سلول های سرطانی توانایی بیان تلومراز و کسب توانایی تکثیر نامحدود را به دست می آورند.

متاستاز سلول های سرطانی

سد صی در برابر متاستاز، غشاء پایه احاطه کننده تومور ابتدایی است. تهاجم سلول توموری از طریق سد پایه را می توان به چند مرحله تقسیم نمود (۱) گیرنده های لامینی سلول توموری به پروتئین لامینین موجود در غشاء پایه اتصال می یابد. (۲) انتقال پیام های داخل سلولی توسط گیرنده های لامینین فعل شده منجر به ترشح پروتئازها به داخل ماتریکس خارج سلولی (ECM) می گردد. (۳) سلول توموری از میان منافذ موجود در غشاء پایه ای عبور می کند که توسط فعالیت پروتئازی ایجاد شده است. در هر بار عبور از غشاء پایه، این سه مرحله چندین بار تکرار می شوند. بسیاری از سلول های توموری همچنین گیرنده فعالگر پلاسمینوژنی و وکت (uPAR) در سد پلاسمایی خود جهت اتصال به وروکت فعالگر پلاسمینوژنی (uPA) ساز می کنند و به سد خارجی خود یک فعالیت فعل کننده پلاسمینوژن می دهند. برای مرحله ۳ لازم است که سلول یک تحرک سلولی دسته باشد. تحرکتی که منجر می شود که به طور طبیعی ساکن است، مستمزم تغییرات بیوشیمیایی و ساختمانی در اسکلت سلولی و غشاء می باشد.

در مرحله ۲ لازم است که تومور یا سلول های مجاور آنزیم هایی را ترشح کنند که غشاء پایه و ماتریکس خارج سلولی را تخریب نموده است. یکی از مهاجر سلول توموری در همه کبد غشاء پایه - لامینی پایه ۱ متکس - یک ماتریکس مصبه کلاژن نوع IV، پروتئیکان ها پروتئین بزرگ لامینین و سایر پروتئین ها می باشد (ص ۴۹۸). سلول های توموری متاستاتیک میزان بالای گیرنده های لامینین را در غشاء پلاسمایی خود بیان می کنند که به دنبال اتصال به لامینین غشاء پایه (مرحله ۱) پیوندهایی را القاء می نمایند که فرایندهای سلولی مرتبط با متاستاز را آغاز می کنند. سلول های بدخیم یا تولید پروتئازهای فعالگر پلاسمینوژنی و وروکتاز (uPA) و پروکلاژنازهای نوع IV می کنند و به سلول های مجاور سری می روند و ترشح سل پروتئازها نموده می نمایند. کلاژن های نوع IV غشاء کلاژن مایو و سایر ماتریکسی (MMP) آنزیم هایی هستند که برای فعالیت کاتالیتیکی نیاز به یک اتم فلزی Zn دارند. دو محصول اصلی، شامل MMP2 و MMP9 - وکتازهای نوع IV هستند. تولید کلاژناز نوع IV فعال از شکل پروکلاژناز آن توسط پلاسمین حاصل از uPA، منجر به تجزیه

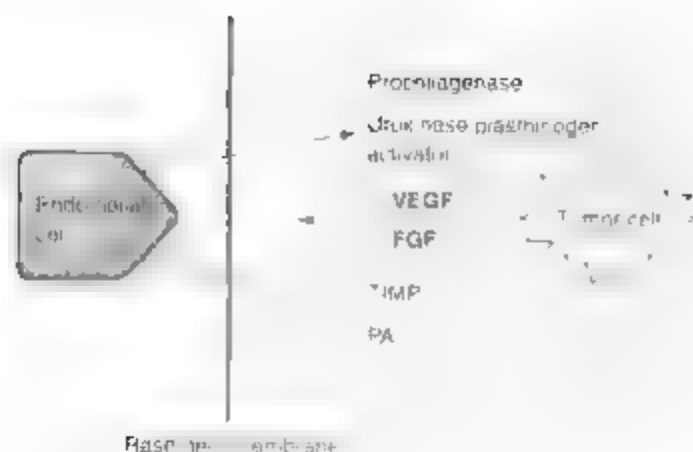


شکل ۱۸-۲۴ در هنگام آپوپتوز، پروتئازهای ترشح شده مسیری را در میان غشاء پایه به وجود می‌آورند. سلول‌های توموری با مجاور طبیعی پروتئازهای اوروکسار فعال‌کننده پلاسمینوژن (uPA) و پروکلازین‌های نوع IV (اعضاء گروه متالوپروتئینازهای ماتریکسی [MMPs]) را ترشح می‌کنند و ترشح پروتئین‌های مهارکننده پروتئازی TIMP (مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها) و PAIs (مهارکننده‌های فعال‌کننده پلاسمینوژن) را کاهش می‌دهند. uPA پلاسمینوژن را به پلاسمین و آنزیم‌های آنزیم‌های (یک مهارکننده رگ‌زایی، مورد بحث در قسمت بعدی متن) تجزیه می‌کند. پلاسمین پروکلازین را به کلازین فعال می‌کند و همچنین بر روی سایر پروتئین‌های غشاء پایه در جهت تسریع تخریب آنها عمل می‌کند.

پروتئین‌های نوع IV توسط کلازین در می‌انزیم‌های IV در زمینه‌ای پایه می‌شوند. uPA پروتئاز پلاسمین را از پلاسمینوژن تولید می‌کند (شکل ۱۸-۲۴). پلاسمینوژن در کلازین مستقر شده و در غشاء پایه در ماتریکس خارج سلولی در دسترس بافتی فعال می‌شود. فعال‌کننده پلاسمینوژن (uPA) به یک سبک‌دهنده می‌شود که در غشاء پایه مستقر است. کلازین نوع IV به کمک پلاسمین، این پروتئاز همچنین پروتئین‌های دیگری از لامینای پایه را تخریب می‌کند تا به سلول‌های توموری اجازه نفاذ به سد غشایی را بدهد (شکل ۱۸-۲۴). تحت شرایط طبیعی، نوسازی ماتریکس خارج سلولی توسط تعادل بین فعالیت‌های پروتئازی و مهارکننده پروتئاز تنظیم می‌شود. دو مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن، شامل PAI-1 و PAI-2 (مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ و ۲)، و چندین مهارکننده کلازیناز یا TIMPs (مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها) شناخته شده‌اند (شکل ۱۸-۲۴). سلول‌های سرطانی یا سلول‌های مجاور فعالیت پروتئازی محیط خارج سلولی خود را از طریق افزایش ترشحات سلولی پروتئازها و کاهش سنتز و ترشح مهارکننده‌های پروتئازی (TIMPs و PAIs) افزایش می‌دهند.

رگ‌زایی القاء شده توسط سلول‌های سرطانی

رگ‌زایی فرایند طبیعی در طی نمو رویانی و جنینی و همچنین بهبود زخم است و توسط سلول‌های



شکل ۱۹-۲۴ القاء تهاجم و رشد سلول‌های آندوتلیال عروق خونی توسط سلول‌های توموری در رگ‌زایی. سلول‌های توموری فاکتورهای میتوزیک و کموتاکتیک آندوتلیالی VEGF و یا FGF را ترشح می‌کند که سبب تسریع در تکثیر سلول‌های آندوتلیال و مهاجرت به سمت تولید تومور و تشکیل عروق خونی می‌شوند. در مهاجرت خود در میان ماتریکس خارج سلولی به سمت تومور، سلول‌های آندوتلیال از مکانیسم مشابه مکانیسم مورد استفاده توسط سلول توموری برای مناستاز، استفاده می‌کند. سلول‌های آندوتلیال ترشح uPA و پروکلاژن‌های خود را افزایش داده و ترشح مهارکنندهای پروتئازی PAI و TIMP خود را کاهش می‌دهند.

سرطانی القاء می‌گردد. سلول‌های توموری پروتئین‌های جاذب شیمیایی^۱ سلول آندوتلیال سرطانی را به سوی تومور جذب می‌کند. به همین دلیل است که VEGF و FGF در تومورهای سرطانی ترشح می‌شوند. سلول‌های آندوتلیال عروقی^۲ و FGF و VEGF در تومور رشد می‌دهند. به همین دلیل است که فاکتورهای ترشح شده توسط سلول‌های توموری سبب القاء سلول‌های آندوتلیال عروقی برای مهاجرت و تکثیر در جهت تولید عروق خونی جدید به داخل تومور می‌شود (شکل ۱۹-۲۴). مکانیسم مهاجرت و تهاجم توسط سلول‌های آندوتلیال مشابه مکانیسم مورد استفاده توسط سلول‌های توموری برای مناستاز می‌باشد. با دریافت پیام جاذب شیمیایی، سلول‌های آندوتلیال ترشح فعال‌کننده پلاسمینوژن و MMPs، سبب به هم‌تجزیه شدن IV در فاکتورهای ترشح PAIs و TIMPs کاهش می‌دهند. این تغییرات به آنها توانایی عبور از میان عشاء پایه و BCM را می‌دهد. فعالگر پلاسمینوژن uPA یک پیوند پپتیدی را می‌شکند که ملکول پلاسمینوژن را به دو نیمه تقسیم می‌کند. قطعه انتهایی کربوکسیل فعالیت پروتئازی پلاسمین را دارد که سبب تسهیل در مهاجرت سلول‌های آندوتلیال عروقی به سمت تومور می‌شوند. به شکل تعجب‌آوری، تولی انتهایی آمینوی پلاسمینوژن که در اثر پروتئولیز توسط فعال‌کننده پلاسمینوژن تولید می‌شود، یک فعالیت ضد-رگ‌زایی تحت عنوان آنژیوستاتین^۳ دارد. آنژیوستاتین حاصل از تجزیه پلاسمینوژن در محل ابتدایی تومور، فعالیت کافی برای مهار رگ‌زایی در محل ابتدایی ندارد که در آن فرایندهای پیش-رگ‌زایی غالب است. هرچند، آنژیوستاتین عمر طولانی دارد و از طریق خون به محل‌های دوری می‌رود که رگ‌زایی را در محل‌های متاستاتیک ثانویه مهار می‌کند. در هنگام تولید تومورهای متاستاتیک، این فعالیت ضد-رگ‌زایی برتری پیدا

1. Chemoattractant

2. Vascular endothelial cell growth factor

3. Fibroblast growth factor

4. Angiostatin

می‌کند، ولی این فعالیت ضد-رگرایی ابتدایی، تولید تومورهای متاستاتیک را در محل‌های ثانویه آهسته می‌کند. سایر پروتئین‌های ضد-رگرایی نیز در اثر پروتئولیز پروتئین‌های ECM در نزدیکی تومور ابتدایی تولید می‌شوند. یکی از اینها آندوستاتین^۱ می‌باشد که از انتهای دیوکسل کالژین نوع XVIII تولید می‌شود. به اندوستاتین، ترانسستاتین و سایر پروتئین‌های ضد-رگرایی از ماتریکس خارج سلولی با غلظت بالا به موش‌های خانگی نشان داده است که سرطان‌ها را در موش‌های خانگی درمان می‌کند. این مشاهدات بررسی داروهای ضد-رگرایی برای درمان سرطان‌های انسانی را مطرح کرده است.

برای ایجاد سرطان نیاز به جهش‌های متعدد می‌باشد

برای ترانسفورماسیون یک سلول طبیعی به یک سلول سرطانی نیاز به بیش از یک جهش می‌باشد. مگر آنکه این جهش در زمینه‌ای، جهش‌های ویکوزیک قفسی رخ دهد مشاهدات متعددی نیاز به جهش‌های متعدد را نشان می‌دهند. یک سرطان معمولاً سال‌های زیادی بعد از یک حادثه جهش‌زای ابتدایی شکل می‌گیرد که نیاز به زمان برای تجمع جهش‌های متعدد دیگر را نشان می‌دهد. افزایش بروز سرطان با افزایش سن نیز نیاز به تجمع جهش‌ها در طی زمان برای سرطان‌زایی را نشان می‌دهد. مستندات مربوط به جهش‌ها در مراحل پیشرونده نمو یک سرطان، دلیل مستقیم‌تری هستند. بر همین اساس در سرطان سرویکال، سند ناحیه‌ای از سرویکس سلول‌های بی‌سنساسیون^۲ نشان می‌دهد که وضعیت تکسیری بیش از حد طبیعی دارند. این سلول‌های غیرطبیعی ممکن است به آدیوم خوش‌خیم پیشرفت کنند. اکثریت آدیوم‌ها از مراحل دیگری عبور می‌کنند که یک تومور بدخیم را به وجود می‌آورند. آنالیز سلول‌ها از هر کدام از این مراحل پیشرونده، کسب جهش‌های فعال‌سازی جدیدی را در پروتئوونکوژن‌ها و غیرفعال‌سازی ژن‌های فرونشاندنده توموری را نشان می‌دهد که با یکدیگر، سلول سرطانی بدخیم را تولید می‌کنند. آزمایش‌های انجام‌شده با سلول‌های اپی‌تلیالی اسان نشان می‌دهد که حداقل چهار تغییر منجر به تولید یک سلول اپی‌تلیال ترانسفورمه می‌شود. در این آزمایشات، اونکوژن‌ها و مهارکننده‌های ژن فرونشاندنده تومور مختلف به طریق ترانس فکشن^۳ سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی با پلاسمیدهای بیانی ژن، ارائه شدند. حداقل سه ژن خاص که بر روی چهار فعالیت بیوشیمیایی تأثیر می‌گذارند، قادر به ترانسفورماسیون این سلول‌ها هستند. برای ترانسفورماسیون نیاز به یک افزایش بیان تلومراز، یک اونکوژن *ras* و ژن پروتئین آنتی ژن T ویروس SV40 بود. پروتئین آنتی ژن T به Rb و p53 موجود در سلول‌های اپی‌تلیال غشوی مفاصل و مفاصل می‌کند. فراسی Rb فرونشانی p53، فعال‌سازی Ras و بیان بیش از حد تلومراز، همگی برای ترانسفورماسیون سلولی لازم هستند (ارتباط بالینی ۲-۲۴).

هنروژینی ژنتیکی و بیوشیمیایی سرطان‌ها

سلول‌های موجود در یک تومور، جهش‌های متعددی را در پروتئونکوژن‌ها و ژن‌های فروشاننده تومور دارند. با وجود اینکه اونکوژن‌ها و ژن‌های غیرفعال فروشاننده تومور اختصاصی معمولاً در تمامی سلول‌های یک تومور وجود دارند، جهش‌های دیگری نیز وجود دارند که در بین سلول‌های موجود در داخل یک توده توموری متفاوت هستند. به علاوه، مارکرهای اپی ژنتیکی ممکن است در سلول‌های موجود در داخل تومور متفاوت باشند که منجر به تفاوت‌هایی در بیان پروتئونکوژن‌ها و ژن‌های فروشاننده تومور در بین جمعیت سلول‌های توموری می‌گردد. این هنروژینی به شکل تجربی با نشان دادن توانایی متابولیک متفاوت سلول‌های موجود در نواحی مختلف یک تومور قابل نمایش است. هنروژینی با گذشت زمان و با تقسیمات سلولی متوالی در سلول‌ها به وجود می‌آید. با مارکرهای ژنتیکی می‌توان هر کدام از این سلول‌ها را در یک تومور به یک سلول مادری ردیابی نمود که در آن حوادث جهشی ابتدایی رخ داده است که منجر به یک سلول سرطانی شده‌اند. لذا در حالی که جمعیت سلولی تومور از نظر ژنتیکی و اپی ژنتیکی هنروژینیک هستند، تمامی سلول‌های موجود در یک تومور از یک سلول پیش‌سار مشتق شده‌اند.

جهش‌ها و تسریع‌کننده‌ها سبب سرطان می‌شوند

کبر سراسر، توسط فاکتورهای محیطی محدود می‌شود. به عنوان مثال، ۲۴٪ یک تسریع‌کننده بعد از یک حادثه جهش‌زا، به عنوان یک فاکتور رشد عمل کرده و سبب افزایش تعداد سلول‌های حاوی یک نقص جهش‌زای ابتدایی می‌گردد. این عمل کلون‌های مربوط به سلول‌های جهش‌یافته را افزایش داده و سبب افزایش احتمال جهش‌های دیگر در این سلول‌ها می‌شود. فاکتورهای طبیعی نظیر استروژن به عنوان تسریع‌کننده‌های توموری بر روی سلول‌های اپی تلیال پستان و تخمدان عمل می‌کنند و میزان بروز سرطان‌های پستان و تخمدان در زنانی که طی زمان مقادیر بالای استروژن را دارند، بیشتر می‌باشد. رژیم غذایی از طریق فراهم‌سازی اجرایی که جهش‌ها و تسریع‌کننده‌های تومور را متوقف می‌سازد، قادر به مهار سرطان‌زایی هستند. فاکتورهای غذایی دیگر می‌توانند از طریق فراهم‌سازی کوفاکتورهای برای آنزیم‌های آنتی اکسیدان درگیر در ترمیم DNA، به عنوان سرکوبگر تومور عمل کنند (ارتباط بالینی ۳-۲۴).

آنالیز بیوشیمیایی سرطان‌های خاص

هر سرطانی یک الگوی متفاوت اونکوژن‌های فعال شده و ژن‌های فروشاننده تومور غیرفعال شده را دارد (شکل ۲۰-۲۴). با وجود این که برخی جهش‌های ژنی در انواع خاصی از سرطان‌ها متداول هستند، سرطان‌های متفاوت در مقایسه با سرطان‌های دیگر، حتی در



علل محیطی سرطان‌های انسانی

عوامل محیطی و فرهنگی از علل غالب سرطان‌های انسانی هستند در صورتی که متون این فاکتورها را تنظیم نمود، میزان بروز سرطان‌ها ممکن است تا بیش از ۷۵٪ کاهش یابد. استعمال دخانیات مسئول حدود ۳۰٪ مرگ‌های سرطانی در ایالات متحده است. برآورد شده است که در هر سال ۱۰۰-۱۰۰۰ نفر در سرتاسر جهان به دلیل سرطان ریه فوت می‌کنند که ۸۵٪ به دلیل سیگار می‌باشد. در حالی که حدود ۱۰٪ سرطان‌ها به دلیل شروع به کاهش بوده است، زمان تأخیر در ایجاد سرطان منجر به افزایش قابل توجه در سرطان‌های ناشی از سیگار طی دو تا سه دهه آینده به دو میلیون در هر سال خواهد شد.

برآورد می‌شود که رژیم غذایی می‌تواند مانع ایجاد حدود ۳۰٪ موارد سرطان‌های U.S. شود (برآوردها از ۱۰٪ تا ۷۰٪ متفاوت است). این برآوردها بیشتر براساس داده‌های اپیدمیولوژیکی میزان بروز انواع سرطان‌ها در موقعیت‌های جغرافیایی، فرهنگ‌ها و محیط‌های مختلف می‌باشد (جدول را ببینید). به دنبال مهاجرت از یک فرهنگ یا موقعیت به فرهنگ یا موقعیت دیگر، با یکسان‌سازی این افراد، سرطان‌ها به میزان یک‌سوم سرطان‌های مبدأ به جمعیت یا فرهنگ جدید، نزدیک می‌شود. همجنس‌گرا در رژیم غذایی و شیوه زندگی طی زمان در یک کشور، اهمیت این فاکتورها در میزان بروز سرطان‌ها را نشان می‌دهد.

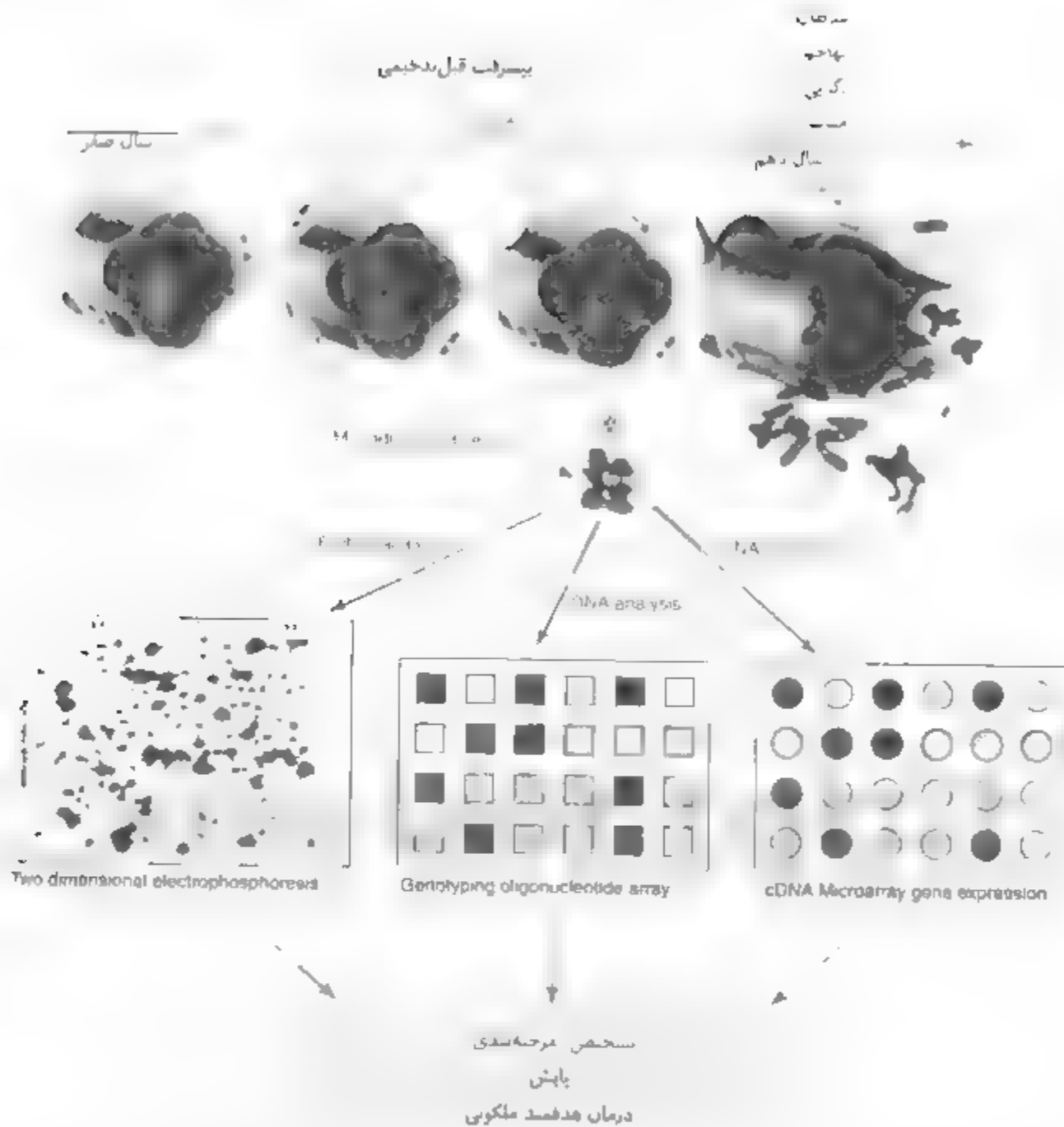
در بسیاری از انواع سرطان‌ها در یک چهارم جمعیت U.S. که بیشترین میزان ميوجات و سربجات را در رژیم غذایی خود دارند، ۳۰٪

تنوع در میزان بروز انواع سرطان در یک مقایسه دو موقعیتی*

میزان بروز در موقعیت ۱	میزان بروز در موقعیت ۲	نسبت تفاوت در میزان بروز	مقایسه موقعیت	ریشه
۱۱۰	۵۸	۱۹	نیوآرلاند (blacks)، مادرسی (India)	ریه
۹۴	۱۴	۷	هاوایی (Hawaii)، اسرائیلی (non-Jews)	پستان
۹۱	۱۳	۷۰	اتلانتا (blacks)، چینی (Tiamin)	پروستات
۸۳	۳۰	۱۸	برزیل (Racife)، اسرائیلی (non-Jews)	دهانه رحم
۳۴	۰۷	۴۹	چینی (Shanghai)، کانادا (Nova Scotia)	کبد
۳۴	۱۸	۱۹	ایالات متحده (connecticut, whites)، هند (Madras)	کولون
۳۱	۰۲	۱۵۵	استرالیا (Queensland)، ژاپن (Japan)	ملانوم

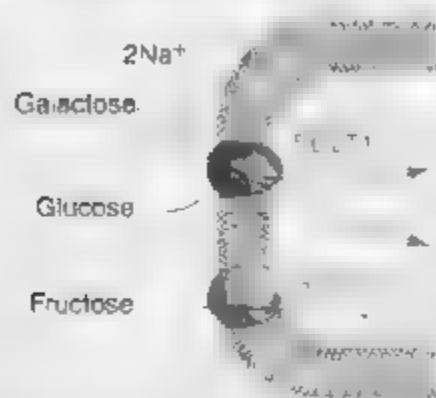
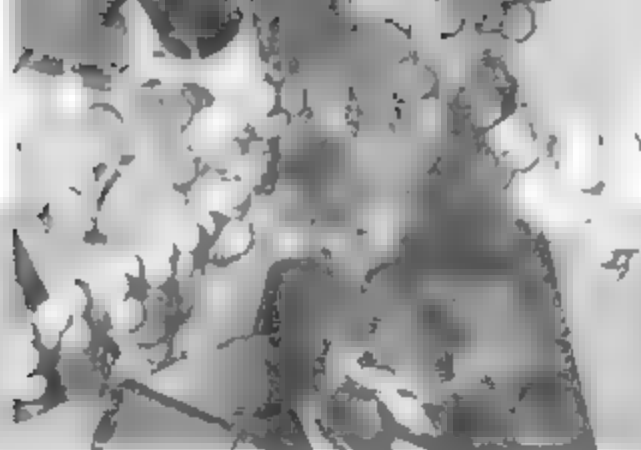
* میزان بروز موارد جدید در هر سال در هر ۱۰۰۰ نفر که از نظر تنوع سن با جمعیت اختصاصی تنظیم شده است.

تا ۴۰٪ کمتر می‌باشد. هرچند، هنوز محتوای این غذاها که مانع ایجاد سرطان‌ها شده‌اند، به خوبی مشخص نشده است. میزان ناکافی اسید فولیک در رژیم غذایی U.S. به عنوان یک عامل خطر برای سرطان‌های کولون و پستان می‌باشد. مصرف اسید فولیک به خصوص ممکن است در افرادی مهم باشد که یک چندشکلی در ژن متیل‌تتراهیدروفولات ردوکتاز خود دارند که در متابولیسم اسید فولیک نقش دارد و این چندشکلی منجر به کاهش فعالیت این آنزیم می‌شود. کمبود فولات منجر به قرارگیری ماراد اوراسیل در DNA و تجربه DNA می‌شود. کمبود فولات در افراد الکلی شایع است و ممکن است دلیلی برای افزایش میزان بروز برخی سرطان‌ها با الکل باشد. رژیم غذایی قبل بوجوانی و شیوه زندگی بر شروع مبارک (اولین قاعدگی) و شروع زودرس منارک و طول زمان بین منارک و یائسگی با بروز خطر سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی و ارتباط مثبتی با یائسگی دارد. وجود چربی حیوانی زیاد در رژیم غذایی با افزایش خطر سرطان کولون مرتبط است و این داده‌ها با یک موضوع مطرح شده است که چربی حیوانی موجود در رژیم غذایی، ریسک ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. نسبت چربی اشباع‌شده با چند پیوند دوگانه به اشباع است که با خطر سرطان کولورکتال در ارتباط می‌باشد. میزان بروز سرطان کولون ارتباط معکوسی با کمبود فعالیت یا ورزش دارد. انجام مطالعات محیطی و غذایی مشکل است، زیرا نیاز به مطالعه جمعیت بزرگی طی یک دوره زمانی مربوط به



(ص ۱۷۲)، آنالیز ژنومی، و آنالیز cDNA برای ملوکول‌های mRNA بیان‌شده می‌باشند. آنگاه مرحله‌بندی، پایش، و درمان سرطان براساس آنالیز بیوشیمیایی و ژنتیکی سرطان خاص انجام می‌شود. شناسایی بیوشیمیایی یک سرطان خاص منجر به درمان شخصی‌شده اختصاصی آن سرطان می‌شود.

شکل ۲۱-۲۴ خصوصیات اختصاصی نومور براساس آنالیز ملوکولی سلول‌هایی مشخص می‌شود که یا لیزر ریزمرش داده شده‌اند. مراحل مختلف یک سرطان بدخیم ممکن است از نظر الگوهای بیان ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی خود با سلول‌های ریزمرش داده شده استخراج‌شده برای آنالیز ملوکولی (بالا) مورد بررسی قرار گیرد. آنالیزهای ملوکولی به روش‌های الکتروفرور زلی دو-بعدی جهت تعیین پروتئین‌های بیان‌شده



هضم و جذب مواد غذایی پایه

- | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--|
| ۲۵-۱ • مقدمه ۱۳۶۴ | ارتباطات بالینی | ۲۵-۶ • آمینواسیدوری خفنی؛ بیماری هارناب ۱۳۹۰ |
| ۲۵-۲ • نکات عمومی ۱۳۶۷ | ۲۵-۱ • کلریدوره خانوائگی سیمب آلکالور | ۲۵-۷ • گممودی ساکاریدار ۱۳۹۴ |
| ۲۵-۳ • اسید پنی بیای ۱۳۷۳ | ۲۵-۲ • فیروزکیستیک پانکراس ۱۳۸۰ | ۲۵-۸ • تداخلات دارویی برای جلوگیری از جذب چربی و چاقی ۱۳۹۸ |
| ۲۵-۴ • هضم و جذب پروتئین ها ۱۳۸۳ | ۲۵-۳ • اسهال های توکسیکوزیک | ۲۵-۹ • سبک های کسترولی ۱۴۰۱ |
| ۲۵-۵ • هضم و جذب کربوهیدرات ها ۱۳۹۱ | ماکروبی و درمان با جگرسی | ۲۵-۱۰ • جذب کلسترول ۱۴۰۳ |
| ۲۵-۶ • هضم و جذب لیپیدها ۱۳۹۵ | الکتروولیت ها ۱۳۸۰ | ۲۵-۱۱ • β -T-۱۴۰۴ - لیپوپروتئینمی |
| ۲۵-۷ • متابولیسم اسیدهای صمراوی ۱۴۰۴ | ۲۵-۴ • تریپسین و خودهضمی پانکراس ۱۳۸۷ | |
| | ۲۵-۵ • آنزیماتی گلوتن ۱۳۸۸ | |

مفاهیم کلیدی

- پروتئین های غذایی پلیمرهایی هستند که برای جذب به اسیدهای آمینه، دی پتیدها و تری پتیدها تجزیه می شوند. کربوهیدرات های غذایی اساساً متشکل از پلیمرهایی هستند که برای جذب لازم است به منوساکاریدها تجزیه شوند. چربی های غذایی اساساً متشکل از اسیدهای چرب استری شده یا گلیسرول (تری آسیل گلیسرول) هستند که برای پراکنده شدن و هضم به مونوگلیسریدها و اسیدهای چرب، نیاز به دترژنت های بیولوژیکی دارند.
- هضم مواد غذایی نیاز به دامنه ای از شرایط، برخی بسیار سخت (برای مثال، pH کمتر از ۱)، و مجموعه های متنوعی از آنزیم های گوارشی دارد که به طور متوالی ملکول های معدی را به قطعات کوچکتر تجزیه می کنند. آنزیم های گوارشی محلول بیشتر توسط غدد بزاقی، معده و پانکراس به صورت پیش سازهای غیرفعال ترشح می شوند.
- هضم نهایی پتیدها و کربوهیدرات ها برای تولید ملکول های قابل جذب توسط آنزیم های خارجی موجود در سطح برسی سلول های روده انجام می شود.
- منوساکاریدها، اسیدهای آمینه آزاد و دی- و-تری پتیدها غالباً به صورت

دانستن ماهیت پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌های غذایی از نظر بالینی مهم است. برخی پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها، با وجود اینکه برای اکثر افراد، مواد غذایی خوبی هستند، قابل هضم توسط برخی افراد نبوده و سبب بیماری گوارشی می‌شوند. در این حالت، با حذف آن جزء غذایی، مشکل برطرف می‌شود. برای مثال، بسیاری از انسان‌ها، به‌خصوص افراد غیرفعماری، بعد از سنین کودکی توانایی خود در هضم دی‌ساکارید معمول شیر، یعنی لاکتوز، را از دست می‌دهند و در اثر خوردن شیر دچار اسهال، تولید گاز و نفخ (عدم تحمل لاکتوز) می‌شوند. مثال معمول دیگر مربوط به گلوتن می‌باشد که یکی از اجزاء پروتئینی گندم است. در برخی افراد، یکی از محصولات هضم گلوتن سبب ایجاد یک پاسخ ایمنی و التهابی می‌شود که می‌تواند سبب کاهش سطح مخاط روده، کاهش ظرفیت هضم جذب و اسهال (آنتروپاتی گلوتنی یا بیماری سلیاک) شود.

چندین عضو گوارشی در هضم مواد غذایی نقش دارند

ترشح مایعات گوارشی و هضم غذا جزء ابتدایی‌ترین رخدادهای بیوشیمیایی است که در ابتدای عصر علوم مدرن مورد بررسی قرار گرفتند. کشف تولید HCl معده به پزشک آمریکایی ویلیام بیومونت^۱ (۱۸۵۳-۱۷۸۵) برمی‌گردد. در سال ۱۸۲۲ وی یک بیمار مبتلا به زخم معده را درمان کرد. زخم این بیمار بهبود یافت، ولی یک فستول معده (ورودی غیرطبیعی از طریق پوست) باقی گذاشته شد که به پیوند این مکان را می‌داد تا بتواند شیر معده را در هنگام صرف غذا و بعد از آن مطالعه کند. با آنالیز شیمیایی، وجود اسید معدنی HCl مشخص شد که تعجب شیمیدان‌ها و بیولوژیست‌ها را به دنبال داشت. این کشف، اصل ترشحات بی‌همتا توسط عدد اختصاصی را بنا نهاد. مدت کوتاهی بعد از آن، در سال ۱۸۳۶، تئودور شوان^۲ که یک آناتومیست و فیزیولوژیست آلمانی بود (۱۸۸۲-۱۸۱۰)، مشاهده نمود که شیر معده در حضور اسید رقیق می‌تواند سفیده تخم مرغ را تجزیه کند. وی مشخص نمود که این فرایند مستلزم یک اصل شیمیایی دیگر، تحت عنوان هضم گوارشی است، و کلمه *pepsin* را *pepsis* یونانی به معنی «هضم» را برای آن به کار برد.

قسمت عمده مواد غذایی خورده شده شامل پلیمرهای بزرگی هستند که قبل از جذب و دسترسی تمامی سلول‌های بدن به آنها می‌بایست به واحدهای کوچکتر، اساساً مونومرها، تجزیه شوند. فرایند کامل از زمان خوردن غذا تا جذب مواد غذایی به داخل گردش خون، شامل این مراحل هستند (شکل ۱-۲۵): (۱) یکسوخت‌سازی مکانیکی غذا و مخلوط‌سازی مواد جامد خورده شده با مایعات ترشح شده از غدد موجود در معرای گوارش؛ (۲) ترشح آنزیم‌های گوارشی که میکرومیکول‌ها را به ویگومرها، دیمرها و مونومرها هیدرولیز می‌کند؛ (۳) ترشح الکترولیت‌ها، اسید یا باز برای فراهم‌سازی یک محیط مناسب برای هضم آنزیمی مطلوب؛ (۴) ترشح اسیدهای صفراوی به‌عنوان دترژنت جهت محلول‌سازی لیپیدها و

1. New England Journal of Medicine

2. William Beaumont

3. Theodor Schwann

جدول ۲-۲۵ • فعالیت‌های مربوط به غدد و بافت‌های اختصاصی در هضم و جذب

عضو	فعالیت اصلی در هضم و جذب
عند بزاقی	آزادسازی مایع و آنزیم‌های گوارشی
معد	آزادسازی HCl و آنزیم‌های گوارشی
پانکراس	آزادسازی NaHCO_3 و آنزیم‌هایی برای هضم درون مجرای
کبد	آزادسازی اسیدهای صفراوی
کیسه صفرا	ذخیره‌سازی و تقلب صفرا
روده کوچک	هضم نهایی غذا، جذب مواد غذایی و لکترولیت‌ها
روده بزرگ	جذب الکترولیت‌ها

سه‌س جذب بها (۵) هیدروبر و لیگومرها و دیمردی معدی توسط ربه در سطح مخاط روده؛ و (۶) جذب ملکول‌ها و الکترولیت‌های غذایی از مجرای روده توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده. برای انجام این فعالیت‌ها، مجرای گوارش حاوی عدد و اپی‌تلیوم سطحی تخصص یافته می‌باشد (جدول ۲-۲۵).

پانکراس و روده برای هضم و جذب تمامی مواد غذایی پایه ضروری هستند. حوشبختانه هر دوی این اعضا ظرفیت ذخیره‌ای بزرگی دارند. لذا سوءهضم ناشی از نارسایی پانکراس عموماً تنها زمانی به یک مشکل بالینی تبدیل می‌شود که میزان ترشح آنزیم‌های گوارشی پانکراس به کمتر از یک دهم میزان طبیعی کاهش یابد. ترشح صفرا توسط کبد برای هضم و جذب مؤثر لیپیدها مهم است که وابسته به اسیدهای صفراوی هستند. برعکس، هضم معده‌ای مواد غذایی برای تغذیه کافی ضروری نیست و از دست رفتن این فعالیت توسط پانکراس و روده کوچک قابل جبران است. با این وجود هضم معده‌ای طبیعی به میزان زیادی یکواحتی و کاریبی کل فرایند گوارشی را افزایش می‌دهد. معده از طریق عملکرد ذخیره‌ای، توانایی حرکتی، و شروع هیدرولیز پروتئین‌ها و لیپیدها که با وجود جزئی بودن برای تحریک ترشح پانکراس و کیسه صفرا مهم است، به هضم کمک می‌کند. پپتیدها، اسیدهای امیه و اسیدهای چرب آزادشده در معده به آزادسازی هماهنگ شیره پانکراس و صفرا به داخل مجرای روده کوچک و به موجب آن هضم کارآمد غذا کمک می‌کند.

۲-۲۵ • نکات عمومی

محل‌های مختلف هضم

مراحل ابتدایی تجربه مواد غذایی توسط آنزیم‌های محلول کاتالیز شده و در داخل مجرای معده و روده کوچک به انجام می‌رسند. آنزیم‌های گوارشی توسط عدد بزاقی، معده و پانکراس ترشح می‌شوند؛ پانکراس بیشترین و ضروری‌ترین همکاری را دارد. میزان ترشح آنزیم‌ها در یک فرد بالغ سالم به حد قل ۳۰ گرم پروتئین در روز می‌رسد. آنزیم‌های پانکراس به همراه صفرا به داخل مجرای دومین قسمت (نزولی) دوازدهه تخلیه می‌شوند، لذا قسمت

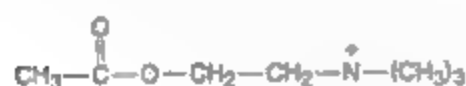
جدول ۳-۲۵ • آنزیم‌های گوارشی موجود در سطح روده کوچک

آنزیم (نام متداول)	سوبسترا
مالتاژ	مالتوز
سوکراز / ایزومالتاژ	ساکاروز (دکسترین محدود α)
گلوکوامیلاز	آمیلاز
تراهااز	تراهاوز
β-گلوکوزیداز	گلوکوریل سرامید
لاکتاز	لاکتوز
آندوپیتیداز	پروتئین (تجزیه در محل اسیدهای آمینه آبگریز داخلی)
مینوپیتیداز A	اولیگوپپتید یا انتهای آمینوی اسیدی
مینوپیتیداز N	اولیگوپپتید یا انتهای آمینوی حثی
دی‌پپتیدیل آمینوپیتیداز IV	اولیگوپپتید با X-pro یا X-Ala در انتهای آمینو
لوسین آمینوپیتیداز	پپتیدهایی با اسید آمینه حثی در انتهای آمینو
γ-گلوتامیل ترانسفراز	گلوتامین + اسید آمینه
آنتروپیتیداز (آنتروکیناز)	تریپسینوزن
فسفاتاز قلیایی	فسفات‌های آلی

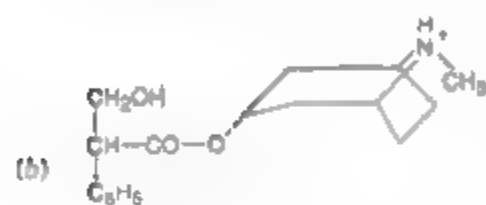
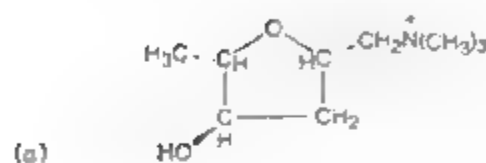
عضم هضم - حل مجاری بعد - بر محل احاط می شود در حالی که هضم پییده ک مالا وابسته به لیپازهای محلول است، قسمت مهمی از کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها حتی بعد از هضم مجاری وسیع به صورت دایمر یا اولیگومر باقی می ماند و ادامه تجزیه آنها وابسته به آنزیم‌های گوارشی موجود در سلول‌های اپی بلیال روده می باشد.

وسعت غشاء پلاسمایی سلول‌های روده‌ای به واسطه مجموعه سطحی از پردهای ریز که همانند برس می مانند، افزایش یافته است و به همین دلیل حاشیه برسی نامیده می شود. سطح خارجی بر عشاء حاشیه برسی توسط ذی و و سگوسکرید رده، امو - و دی سید رده، و استررها پوشانده شده‌اند (جدول ۳-۲۵). بسیاری از این آنزیم‌ها تا ۱۰۰ Å به داخل مجرا امتداد یافته و از طریق یک پی پپتید لنگرانداز به عشاء پلاسمایی اتصال دارند. با این روش، سطح مؤثری برای گورش نه وجود می بد که مکتول‌های کوچکی - رسد می کند که قابل جذب توسط سلول‌های روده‌ای هستند. برای جذب لازم است کربوهیدرات‌ها به منوساکاریدها تجزیه شوند، در حالی که طی فرایند هضم در مجرا و در سطح سلول، تولید اسیدهای آمینه و همچنین دی- و تری پپتیدها می شود که می توانند توسط سلول‌های روده جذب شوند. این پپتیدها در داخل سلول توسط پپتیدازهای سیتوپلاسمی به اسیدهای آمینه تجزیه و بدین ترتیب هضم پروتئین‌ها کامل می شود.

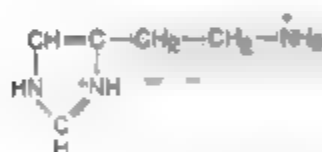
سؤالی که مطرح می باشد این است که چگونه آنزیم‌های سطحی که خود پروتئینی هستند، توسط پروتئین‌های محلول هضم نمی شوند. به نظر می رسد گلیکوزیلاسیون شدید



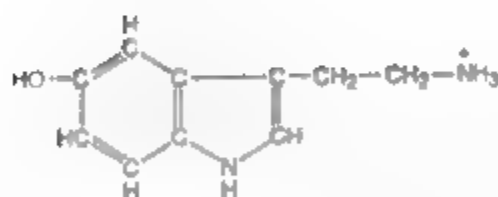
شکل ۲۵-۵ استیل کولین.



شکل ۲۵-۶ (a) L-(+)-موسکارین، (b) آتروپین



شکل ۲۵-۷ هیستامین



شکل ۲۵-۸ ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین).

و توسط آتروپین مهار شود (شکل ۶-۲۵). دندانپزشکان برای «خشک کردن» دهان برای کار بر روی دندان، از آتروپین استفاده می کنند.

آمین های بیوزنیک هیستامین و ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) سکرناگورگ هایی هستند که به طریق پاراکرین عمل می کنند، یعنی بر روی سلول های مجاور تأثیر می گذارند. هیستامین توسط سلول های تطبیقی تخصص یافته ای در مخاط معده (سلول های آنترو-گرومافین-مانند^۱ یا ECL) تولید می شود. ۵-هیدروکسی تریپتامین توسط سلول های تخصص یافته ریادی تولید می شود که انتشار وسیعی در اپی تلیوم پوششی معده و روده دارد. آمین ها در وزیکول ها ذخیره شده و زمانی آزاد می شوند که محرک های مناسب دریافت می شوند. از آنجایی که سلول های تولیدکننده ۵-هیدروکسی تریپتامین نسبت به محصولات خود را به سمت خون آزاد می کنند، به آنها سلول های اندوکرین اپی تلیوم گفته می شود. هیستامین (شکل ۷-۲۵) یک محرک قوی ترشح HCl است. این نوروترانسمیتر با گیرنده H₂ موجود بر روی غشاء پلاسمایی سلول های تولیدکننده HCl (پاریتال) معده تعامل می کند. در پزشکی از آنتاگونیست های گیرنده H₂ (معدودکننده های H₂) به عنوان سداسید استفاده می شود. ۵-هیدروکسی تریپتامین (شکل ۸-۲۵) ترشح روده ای NaCl را تحریک می کند، ولی همچنین به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل کرده و برای مثال سب

شروع احساس تهوع می شود. کلاس سوم سکرناگورگ ها متشکل از پپتیدها هستند که برخی از آنها عموماً به عنوان هورمون تعدادی به عنوان نوروترانسمیتر و برخی به هر دو شکل عمل می کنند (جدول ۵-۲۵). بسیاری از پپتیدها با تولید یک امید در انتهای کربوکسیل (یک نگه دقیق تر ۱-۲۵)، در - هضم و تحریر شیمیایی پدیدار می شوند. هورمون های پپتیدی روده ای توسط تعداد مختلفی از سلول های اندوکرین اپی تلیال تولید می شوند که بسیاری از آنها تولید ۵-هیدروکسی تریپتامین نیز می کنند و هر دو محصول را در داخل وزیکول های داخل سلولی کوچک ذخیره می سازند. از میان هورمون های پپتیدی متعدد، گاسترین، که مپستوکینین (پانکروریمپین)، سکرین و گوابیلین برای ترشح انتریم ها و مایعات گوارشی از اهمیت خاصی برخوردار هستند. گاسترین به طور طبیعی به دو شکل وجود دارد: گاسترین «بزرگ» پپتیدی با ۳۴ اسید آمینه (G-34) است که به گاسترین «کوچک» متشکل از ۱۷ ریشه انتهای کربوکسیل (G-17) تحریر می گردد. قسمت وظیفه دار گاسترین اساساً در پتاپتید انتهای کربوکسیل قرار دارد و از تجویز داخل وریدی پنتاگاسترین سنتتیک می توان جهت ارزیابی پتانسیل ترشح معده ای HCl و پپسین در بیمار استفاده نمود. گاسترین و کله مپستوکینین یک تیروزین سولفات دارند که به میزان قابل توجهی قدرت هر کدام از این هورمون ها را افزایش می دهد.

کله مپستوکس و پانکروزیمین اشاره به یک پپتید دارند، ولی استفاده از واژه کله - رجیح داده می شود. این سید خاص کیسه صفر (علت استفاده از نام کله -

جدول ۵-۲۵ • نوروپپتیدها و هورمون‌های رودهای ترشعی

Vasoactive intestinal peptide (VIP)

His-Ala-Asp-Gly-Val-Phe-Thr-Ser-Asp-Phe-Ser-Lys-Leu-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Lys
|
NH₂-Met-Leu-Ser-Glu-Leu-Tyr-Lys

Secretin

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Glu-Gly-Ala-Arg-Leu-Gln
|
NH₂-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Leu-Arg

Guanylin

Pro-Gly-Thr-Cys-Glu-Ile-Cys-Ala-Tyr-Ala-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys

Gastrin G-34-II*

Glp-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-Lys-Gln
|
NH₂-Phe-Asp-Met-Trp-Gly-Tyr(SO₃H)-Ala-(Glu₁₅-Leu-Trp-Pro-Gly

Cholecystokinin

Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Met-Ser-Ile-Val-Lys-Asn-Leu-Gln-Asn-Leu-Asp-Pro
|
NH₂-Phe-Asp-Met-Trp-Gly-Met-Tyr(SO₃H)-Asp-Arg-Asp-Ser-Ile-Arg-His-Ser

* گاسترین ۱ سوناته می‌باشد

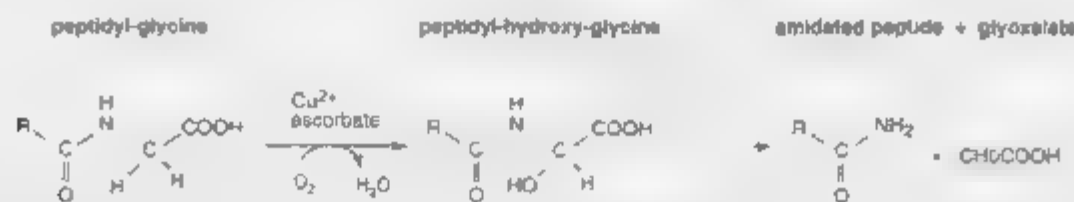
^b Glp اشاره به اسید - - - - - پیکرینوئیک حاصل از تولید امید داخلی در Glu دارد

^c NH₂ اشاره به امید امیده انتهایی کربوکسی دارد.

۸۳

ترشعی هدایت می‌شود که در آنجا بر روی پروهورمون‌های با گلیسین انتهایی (پپتیدیل - گلیسین) عمل می‌کند که به طریق تجزیه پروتئولیتیک از پیش - سارهای بزرگ‌تر تولید شده‌اند این آنزیم گلیسین نهایی کربوکسی را به گلی اکسیلات تبدیل می‌کند، در حالی که گروه آمینوی گلیسین را به صورت یک امید در پپتید هورمونی باقی می‌گذارد (شکل ۱۰-۱۰-۱۰).

اکثر هورمون‌های پپتیدی و نوروپپتیدها، شامل بیشتر انواع کورشی (جدول ۵-۲۵) با α -آمیداسیون نهایی کربوکسیل پایدار می‌شوند. این گروه آمیدی معمولاً برای فعالیت کامل بیولوژیکی مورد نیاز است. امید سیون توسط یک آنزیم واحد انجام می‌شود که دو فعالیت متفاوت، به نام‌های موناکسیژنار α -آمیدکننده پپتیدیل - گلیسین و لیاز α -آمیدکننده پپتیدیل - α - هیدروکسی گلیسین، دارد. در داخل سلول، این - - - - - به - - - - - می‌شود.



سیستوکینین) و ترشح آنزیم‌های پانکراس (علت استعداد از نام پانکروزیمین) را تحریک می‌کند. در پاسخ به خوردن غذا و تماس با فاکتورهای آزادکننده کلسیستوکینین که توسط پانکراس و سلول‌های روده به داخل مجرا ترشح شده‌اند، کلسیستوکینین توسط سلول‌های اندوکراین اپی‌تلیالی پوشش روده کوچک، به خصوص در دوازدهه، آزاد می‌شود. فاکتورهای آزادکننده خود پروتئین هستند و بنابراین سوبستراهایی برای پروتئازهای پانکراس می‌باشد. ص ۱۳۸۶ وضعیت تحریری در پوشش روده به عنوان یک مکانیسم تنظیمی برای تحویل میزان کافی آنزیم‌های پانکراس به روده عمل می‌کند، زیرا کاهش هضم این فاکتورهای آزادکننده سبب تحریک ترشح کلسیستوکینین و بنابراین آنزیم‌های پانکراس می‌شود. معتقدند کلسیستوکینین و گاسترین ارتباط تکاملی با یکدیگر دارند، زیرا در انتهای کربوکسیل خود یک توالی اسید آمینه‌ای یکسان دارند.

سکرترین پلی‌پپتیدی با ۲۷ اسید آمینه است که از یک نوع دیگر سلول‌های اندوکراین موجود در روده کوچک آزاد می‌شود. آزادسازی این پلی‌پپتید به خصوص توسط pH مجرای کمتر از ۵ تحریک می‌شود. فعالیت بیولوژیکی اصلی سکرترین در تحریک ترشح شیرو پانکراس عی از NaHCO_3 می‌باشد. این ترشح برای خنثی سازی HCl معده در دوازدهه ضروری است. سکرترین همچنین سبب تسریع در آزادسازی آنزیم‌های پانکراس شده و به صورت سینترزستیک با کلسیستوکینین عمل می‌کند.

گوانیلین سیدی است که توسط سلول‌های بیانه‌ای تولیدکننده موسس تولید شده و بیشتر به داخل مجرا آزاد می‌گردد. این پپتید با اتصال به یک گیرنده، گوانیلات سیکلاز حاشیه برسی سبب افزایش مقادیر سیتورولی cGMP و در نتیجه ترشح NaCl می‌شود. گوانیلین به این دلیل کشف شد که همان گیرنده/گوانیلات سیکلازی را فعال می‌کند که انترتوکسین مقاوم به حرارت *E.coli* فعال می‌سازد؛ این انترتوکسین یکی از عوامل مسئول اسهال مسافران است.

در میان نوروپپتیدها، پپتید روده‌ای مؤثر بر هورق^۱ (VIP) یک سکرناگوگ قوی با اهمیت فیزیولوژیکی برای ترشح NaCl و مایع به داخل روده و پانکراس است. سلول‌های روده برنده‌هایی برای VIP دارند و آزادسازی این نوروپپتید توسط اعصاب روده‌ای، ترشح روده‌ای، کترولیت‌ها و مایعات را تنظیم می‌کند.

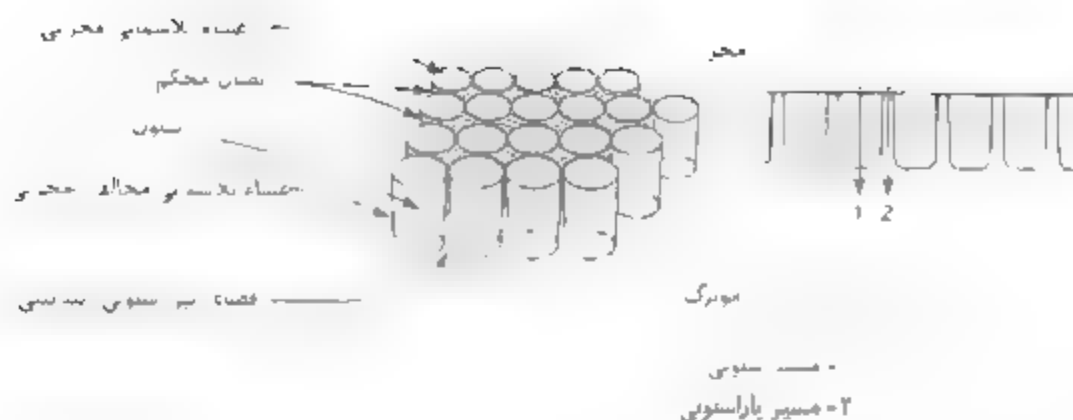
۲-۲۵ • انتقال اپی‌تلیالی

تغیال مواد حل شده ممکن است براساس سلولار یا پاراسلولار باشد. خصوصیات سدی اپی‌تلیال، توسط غشاءهای پلاسمایی سلول‌های اپی‌تلیال و کمپلکس‌های تصالی محکم بین سلولی تعیین می‌شود (شکل ۹-۲۵). اتصالات محکم^۲ همانند کمربندی در اطراف محیط هر سلول اپی‌تلیال امتداد داشته و سلول‌های مجاور را به یکدیگر متصل

1 Goblet

2 Vasoactive intestinal peptide

3 Tight junctions



می‌کند. این اتصالات قسمتی از سد بین دو فضای خارج سلولی موجود در هر دو سمت اپی تلیوم، یعنی مجرای گوارشی و فضای بین سلولی (بینابینی)^۱ در سمت خونی یا سروزی^۲ را تشکیل می‌دهند. اتصالات محکم روز بین نواحی مجرای^۳ و مخالف مجرای^۴ غشاء پلاسمایی سلول‌های اپی تلیال را مشخص می‌کند.

در مسیر موازی را می‌توان برای انتقال مواد حل شده در عرض لایه‌های سلول اپی تلیال تمایز داد، یکی از میان سلول (ترانس سلولار) و دیگری از طریق اتصالات محکم بین سلول‌ها (پاراسلولار) (شکل ۹-۲۵). جریان مواد غذایی و الکترولیت‌ها از هر کدام از این مسیرها می‌تواند از طریق تغییر در نیروهای پیش‌برنده، بر روی دیگری تأثیر بگذارد. مسیر ترانس سلولار به لویه خود شامل دو سد متوالی می‌باشد که توسط غشاءهای مجرای و مخالف مجرای به وجود می‌آیند.

نواحی متفاوت مجرای گوارش از نظر خصوصیات نفوذپذیری اتصالات محکم با یکدیگر اختلاف دارند. در نواحی با شیب‌های غصتی تند مواد حل شده در عرض اپی تلیوم، نظیر معده و کولون دیستال، اتصالات محکم نسبت به Na^+ و یون‌های دیگر، نفوذپذیری پایینی (و یا مقاومت بالایی) دارند، در حالی که نفوذپذیری آنها در نواحی مربوط به جذب مواد غذایی یا ترشح $NaCl$ بالا می‌باشد، زیرا هر دو نیاز به جریان پاراسلولار مواد دارند.

یکی از فعالیت‌های اصلی سلول‌های اپی تلیال جذب مواد غذایی، الکترولیت‌ها، و ویتامین‌ها است. اساس سلولی این حرکت عمودی مواد حل شده در مجموعه متفاوت انتقال‌دهنده‌های موجود در غشاءهای مجرای و مخالف مجرای قرار دارد. سلول‌های اپی تلیال روده کوچک مثالی از تمایز و تخصص یافتن دو نوع غشاء سلولی بر حسب ظاهر مورفولوژیکی، ترکیب شیمیایی و مجموعه ریبوزها و نقل‌دهنده‌ها می‌باشد (حدود ۶-۲۵). غشاء مجرای در تماس با مواد غذایی موجود در کیم^۵ (توده نیمه‌مایع مواد غذایی که به طور نسبی هضم شده‌اند) است و برای هضم نهایی مواد غذایی به واسطه آنزیم‌های هیدرولیسیک موجود در سطح خارجی و برای جذب مواد غذایی از طریق انتقال‌دهنده‌ها یا کانال‌هایی برای منوساکاریدها، آمینواسیدها، پپتیدها، اسیدهای چرب، کلسترول و الکترولیت‌ها تخصص

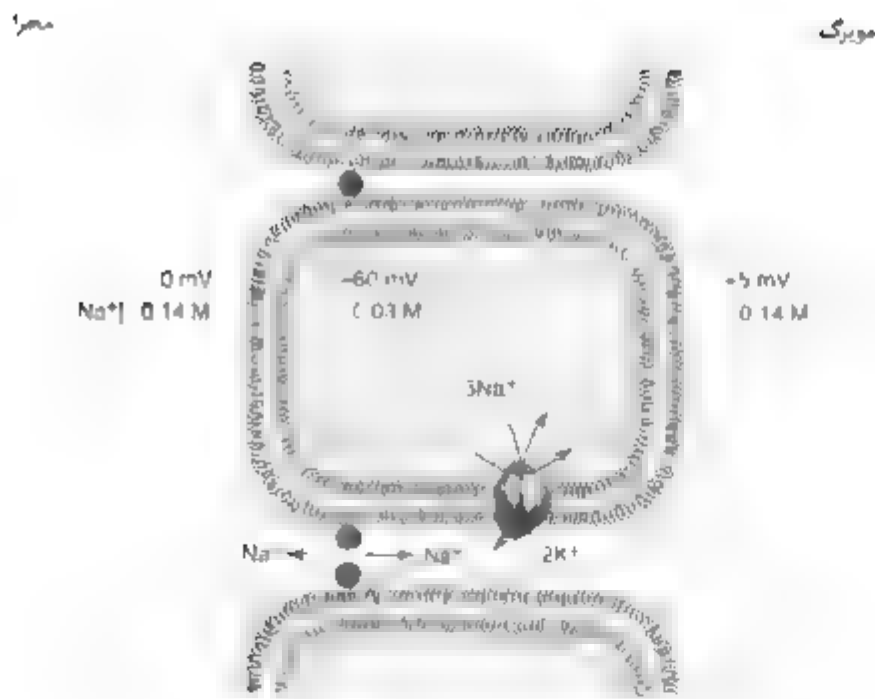
1 Intercellular (interstitial) space

2 Blood or serosal side

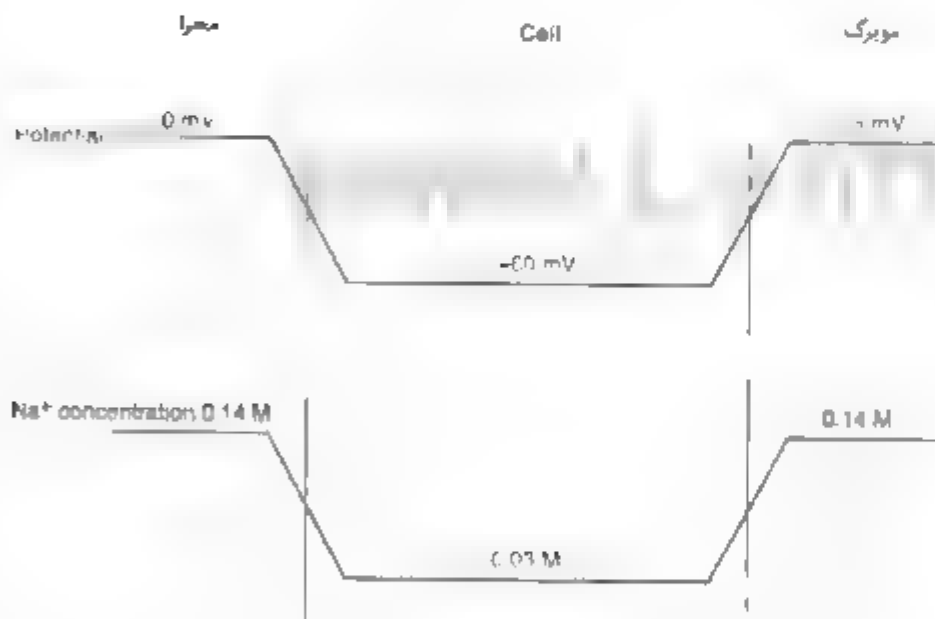
3 Luminal

4 Contraluminal

5 Chyme

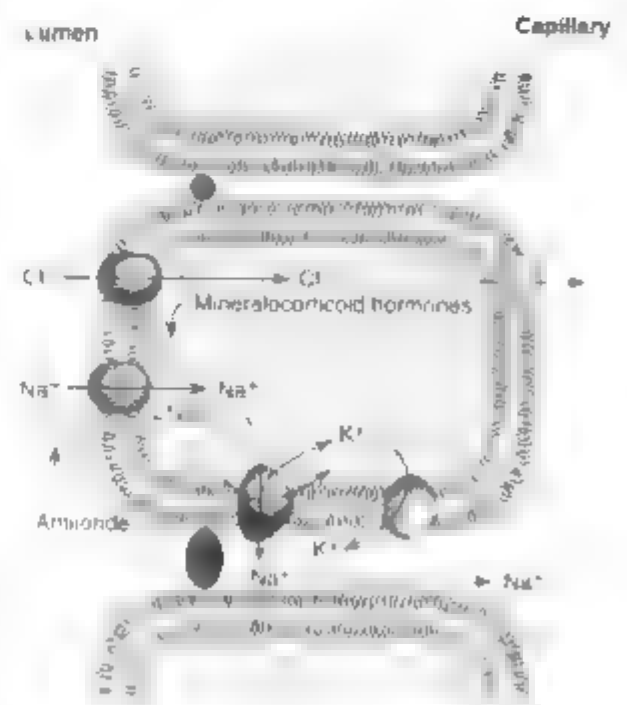


پروپابل طبیعی برای صفحه غشایی

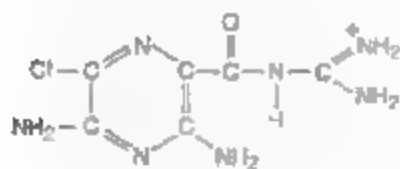


شکل ۱۰-۲۵ غلظت‌های مربوط به Na^+ و پتانسیل الکتریکی موجود در آنتروسیت‌ها.

پلاسمایی است. در سلول‌های اپی‌تلیال گوارشی، این آنزیم منحصراً در غشاء مخالف مجرای قرار دارد (شکل ۱۰-۲۵). این ATPase مفادیر بالای K^+ و پایین Na^+ را در سیتورول حفظ کرده و همراه با یک کانال K^+ موجود در همان غشاء، مسئول ایجاد یک پتانسیل الکتریکی حدود -60 mV سیتوزول نسبت به محلول خارج سلولی است. حرکت‌های ترانس سلولی NaCl حاصل ترکیبی از فعالیت‌های مربوط به ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ و انتقال‌دهنده‌های غیرفعال دیگر موجود در غشاء پلاسمایی است که امکان ورود Na^+ یا Cl^- به داخل سلول را فراهم می‌سازند. جذب NaCl حاصل ورود Na^+ و

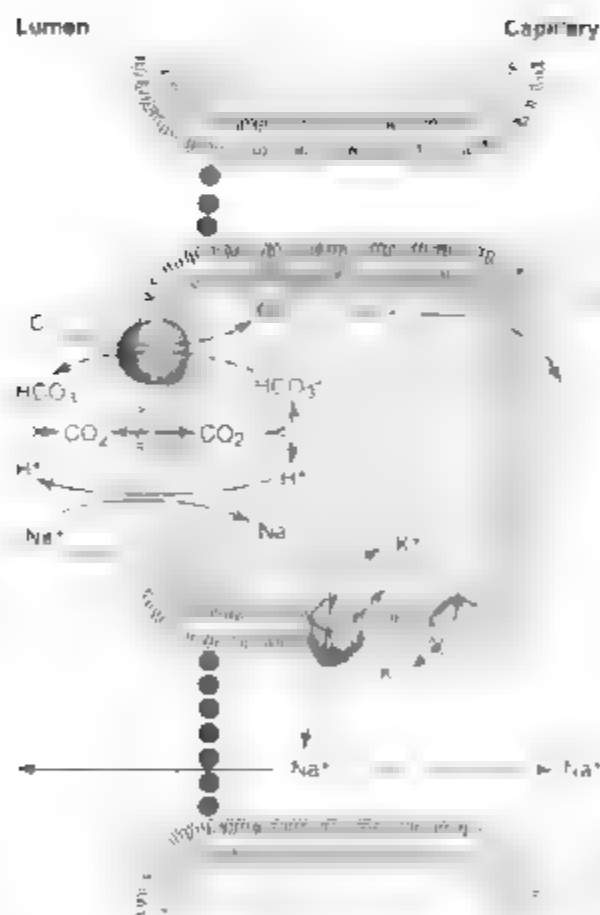


شکل ۱۱-۲۵ مدلی برای جذب الکتروژنیک NaCl در قسمت پایینی روده بزرگ. جذب Na^+ از طریق کانال سدیمی اپی‌تلیالی مجرای (ENaC) و ATPase تعویض‌کننده Na^+ ، K^+ انجام می‌شود. ماهیت کانال‌های Cl^- ناشناخته است.



شکل ۱۲-۲۵ آمیلورید

مجرا و خروج آن توسط ATPase تعویض کننده Na^+/K^+ در عرض غشاء مخالف مجرای می باشد. سلول های اپی تلیال قسمت پایینی روده بزرگ یک کانال Na^+ مجرای (کانال اپی تلیالی Na^+ ، ENaC ، یا SCNN1 توجه: مخفف های مورد استفاده برای تعیین هویت کانال ها و انتقال دهنده ها در حال تغییر می باشد. لذا در صورت نیاز، هر دو مخفف قدیمی و جدید آورده می شوند) دارند. این کانال اجازه ورود جهت نشده Na^+ در جهت جهت شیب الکتروشیمیایی خود را می دهد (شکل ۱۱-۲۵). این جریان Na^+ الکتروژنیک است، یعنی همراه با یک جریان الکتریکی است که به نوبه خود پتانسیل الکتریکی را تغییر می دهد. این جریان را می توان با استفاده از داروهای دیورتیک آمیلورید در غلظت های میکرومولار مهار کرد (شکل ۱۲-۲۵). این سیستم انتقالی و بنابراین جذب NaCl توسط هورمون های مینرالوکورتیکوئید کورتکس آدرنال تنظیم می شود.



شکل ۱۳-۲۵ مدلی برای جذب NaCl در روده باریک که از نظر الکتریکی خنثی است. جذب Na^+ از طریق تعویض کننده سدیم-پروتون T(NHE3) و ATPase تعویض کننده Na^+ ، K^+ انجام می شود. جذب Cl^- از طریق پروتئین «تنظیم شده کاهشی در دیوم DRA انجام می شود. ماهیت کانال Cl^- مخالف-مجرایی ناشناخته است.

سلول های اپی تلیال روده کوچک در غشاء حاشیه برسی خود یک انتقال دهنده دارند که تعویض Na^+/H^+ را کاتالیز می کند که از نظر الکتریکی خنثی است؛ انتقال دهنده Na^+/H^+ (NHE3 یا SLC9A3) ایزوفرم غالب موجود در روده است (شکل ۱۳-۲۵). این انتقال دهنده تحت تأثیر غلظت های پایین آمیلورید قرار نگرفته و تحت تنظیم مینرالو-کورتیکوئیدها قرار ندارد. همان طور که در شکل ۱۳-۲۵ نشان داده شده است، تعویض Na^+/H^+ یک شیب H^+ به وجود می آورد که به طور ثانویه سبب جذب Cl^- از طریق یک فعال دهنده $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ اختصاصی در غشاء پلاسمایی مجرای می شود. شیب $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ توسط ژن «تنظیم-کاهشی شده در آدیوم» (DRA) (SLC26A3) کد می شود (ارتباط بالینی ۱-۲۵).

نیاز به دو نوع مکینسم جذب NaCl ناشی از عملکردهای فیزیولوژیکی متفاوت قسمت های بالایی و پایینی روده می باشد که به تنظیم متفاوتی دارند. قسمت بالایی روده حجم زیادی از NaCl را جذب می کند که از مواد غذایی و ترشحات غدد اگر و کرین می باشد، در حالی که قسمت پایینی روده باقی مانده NaCl را براساس تعادل کلی NaCl بدن برداشت می کند.

ترشح NaCl وابسته به ATPase تعویض کننده Na^+/K^+ فعال دهنده های عصبانی و کانال ها می باشد.

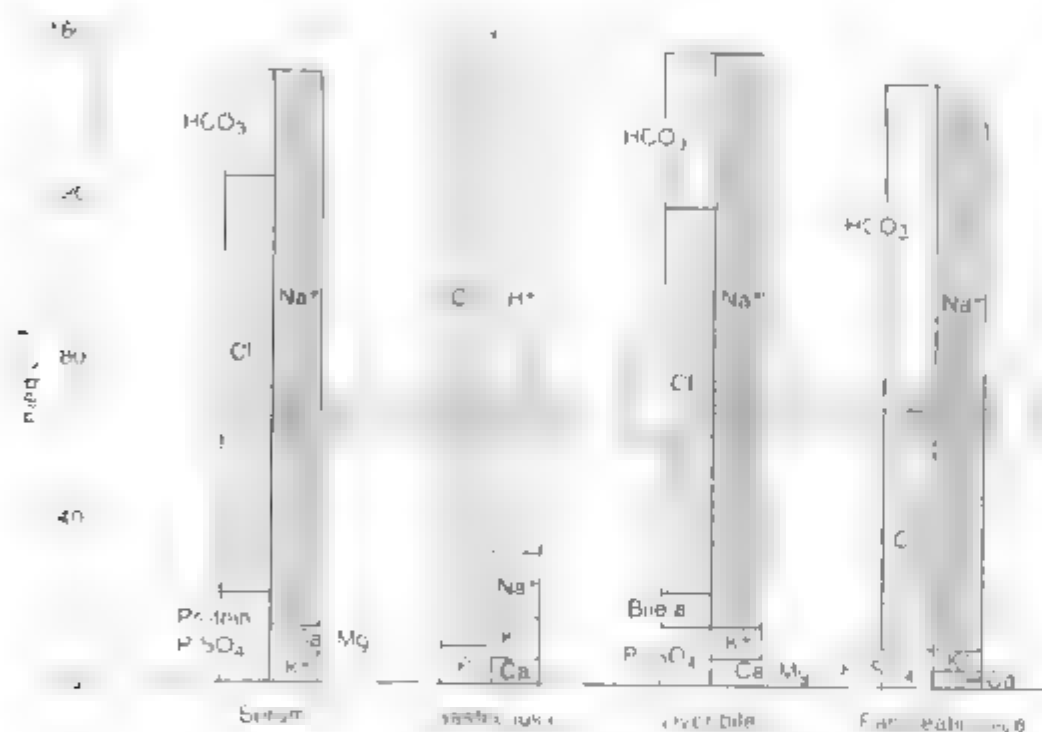
غدد و کریپت های روده ای روبراه میران زیادی الکترولیت و مایعات را به داخل مجرای گوارش ترشح می کنند (معدل حد قل یک سوم مایع خارج سلولی انسان). این یک فرایند مصرف کننده انرژی با انتقال فعال الکترولیت ها و جریان غیرفعال آب می باشد. حرکت مایع پیروزی سموسکو است که توسط الکترولیت ها به وجود می آید. به عبارت دیگر، هر نوع مایع ولیه ترشح شده ای، اسمولاریتی بیش از پلاسما و سیستورول دارد و



کلریدوره خانوادگی سبب آلکالوز متابولیک می‌شود

جهش‌های حذف-عملکرد در ژن DRA (تنظیم شده-کاهش شده در آدنوم) انسانی (SLC26A3 ، ۱۲۶۶۵۰ OMIM) منجر به کلریدوره خانوادگی می‌شود. بیماران مبتلا به این بیماری اسهال متوسط دارند، مدفوع اسیدی تولید می‌کنند و از آلکالوز متابولیک (پلاسمای قلیایی در غلظت دی‌اکسید کربن طبیعی) رنج می‌برند. محصول ژن طبیعی DRA یک تعویض‌کننده $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ غیروابسته به Na^+ در سلول‌های اپی‌تیال قسمت پایینی

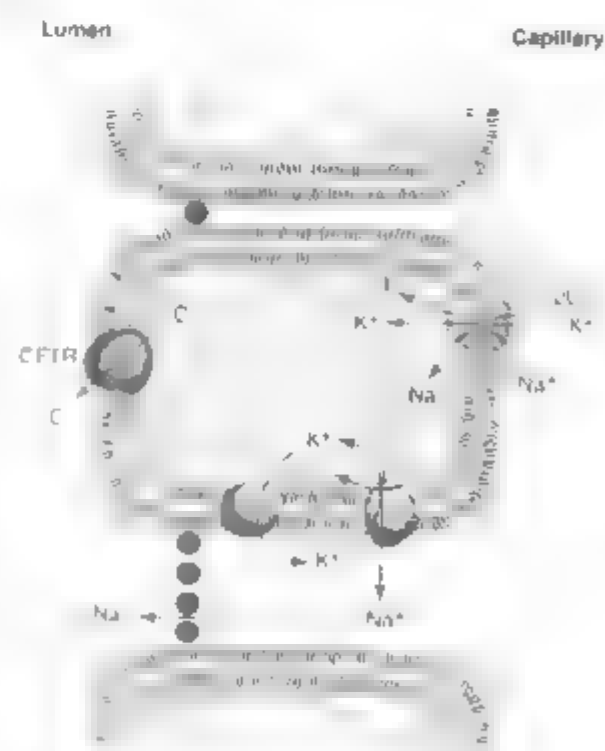
ایستوم و کولون می‌باشد. ترشح پیکریات برای حتی‌سازی پروتون‌های ترشحی در تبادل یا Na^+ از طریق تعویض‌کننده سدیم/پروتون NHE3 (SLC9A3) مهم است. دفع مزمن HCl در مدفوع منجر به آلکالوز متابولیک مایعات بدن می‌شود. به علاوه، الکترولیت‌های اضافی موجود در مدفوع مسئول میزان مایع موجود در آن، یعنی اسهال، به واسطه اثرات اسموتیک می‌باشد.



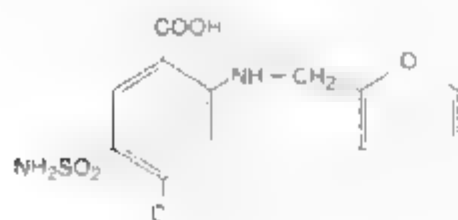
شکل ۱۴-۲۵ ترکیب یونی ترشحات گوارشی. برای مقایسه، ترکیب یونی سرم آورده شده است. به غلظت بالای H^+ در شیره معده ($\text{pH} \approx 1$) و غلظت بالای HCO_3^- در شیر پانکراس توجه کنید. P فسفات معدنی، SO_4 سولفات معدنی و آلی، Ca کلسیم، Mg منیزیم، و bile اسیدهای صفراوی.

هیپرتونیک نامیده می‌شود. هرچند، اکثر اپی‌تلیال‌های گوارشی به دلیل وجود کانال‌های آبی یا آکوپورین‌ها (ص ۶۴۹) در غشاء پلاسمایی، پذیرایی بالایی نسبت به آب دارند. به همین دلیل تعادل اسموتیک سریعاً برقرار می‌شود. لذا ترشحاتی که از آسینی‌های غددی کریپت‌های روده منشاء می‌گیرند، ضرورتاً ایزوتونیک (با همان اسمولاریتی پلاسما) می‌باشند. ترکیب‌های یونی ترشحات گوارشی در شکل ۱۴-۲۵ نمایش داده شده‌اند.

یون‌های اصلی که ترشح می‌شوند شامل Na^+ و Cl^- هستند و ترشح خالص NaCl یک فرایند انرژی‌گیر است که وابسته به ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ موجود در غشاء پلاسمایی مخالف محرایی می‌باشد (شکل ۱۵-۲۵). لذا، این مکانیسم ترشحی



شکل ۱۵-۲۵ مدلی برای ترشح NaCl . Cl^- از طریق هم‌انتقال‌دهنده سدیم-پتاسیم-دو-کالر (NKCC1) در سیتوزول تعلیق شده و از طریق پروتئین تنظیم‌کننده عرض غشایی فیبروز کبستیک (CFTR) به داخل محرآزاد می‌شود.



شکل ۱۶-۲۵ فورساید.

دیدگاهی برای جفت شدن انرژی فراهم می‌کند. شواهد تحریری برای نقش ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ در هم ترشح و هم جذب NaCl با این یافته فراهم می‌شود که مهارکننده‌های اختصاصی این آنزیم، تحت عنوان گلیکوزیدهای قلبی، هم ترشح و هم جذب نمک را متوقف می‌سازد. وقتی ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ واقعاً یون Na^+ را از سلول به خارج و به طرف مویرگی می‌فرستد، چطور می‌تواند نیروی حرکت Na^+ از سمت مویرگی به داخل محار را تأمین کند؟ این سافض باجفت شدن الکتریکی ترشح Cl^- در عرض غشاء پلاسمایی مجرای و حرکت‌های Na^+ از طریق مسیر پاراسلولی حل می‌شود که در شکل ۱۵-۲۵ نشان داده شده است. ترشح Cl^- وابسته به جفت شدن برداشت دو یون Cl^- با Na^+ و K^+ در عرض غشاء مخالف مجرای، خارج‌سازی Na^+ ، K^+ در عرض غشاء مخالف مجرای و خروج مجری Cl^- از طریق کانال‌ها می‌باشد. بین برداشت توسط هم انتقال‌دهنده $\text{Na}^+/\text{K}/2\text{Cl}^-$ (NKCC1 یا SLC12A2) وساطت می‌شود که از نظر فارماکولوژیکی با مهار توسط دیورتیک فوروسماید مشخص می‌شود (شکل ۱۶-۲۵)، و انرژی شیب Na^+ را برای تجمع Cl^- در داخل سیتوزول در بالای تعادل الکتروشیمیایی مصرف می‌کند. از آنجایی که ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ شیب Na^+ را در عرض غشاء پلاسمایی ایجاد و حفظ می‌کند، به‌طور غیرمستقیم نیروی برداشت Cl^- را برقرار می‌کند. حرکت Cl^- به داخل محار در سر فراهم می‌سازد حرکت Na^+ را از طریق کانال‌های مجرای همراه با از دست رفتن یک بار منفی است؛ این به نوبه خود یک پتانسیل الکتریکی را به وجود می‌آورد که Na^+ را از طریق مسیر پاراسلولی به داخل مجرا می‌کشد. کانال Cl^- مجرای غالب در مجاری پانکراس و روده، پروتئین سطح ترانس ممبران فیروز کبستیک^۱ (CFTR) می‌باشد و اختلال در عملکرد این کانال منجر به کاهش میزان ترشحات در بیماری فیروز کبستیک انسان می‌شود (ارتباطات بالینی ۲-۲۵ و ۳-۲۵). سلول‌های آسینار پانکراس یک مایع غنی از Na^+ و Cl^- را ترشح می‌کند که وسیله‌ای برای انتقال آنزیم‌های گوارشی از آسینی‌ها به مجرای دوارده فراهم می‌سازد. این مایع در مجاری با ترشح NaHCO_3 تعیر داده می‌شود (شکل ۱۷-۲۵). غلظت بیکربات تولید در انسان تا ۱۲۰ mM برسد.

ساختار غشایی سلول و پتانسیل‌های الکتریکی، تحریری انتقال مواد غذایی را تعیین می‌کنند.

در مواد حل شده در برابر یک شیب غشایی در عرض اپی تلیوم روده جذب می‌شوند. مرده‌یاب این انتقال فعال مستقیماً توسط یک شیب غلظتی Na^+ یا H^+ و یا پتانسیل الکتریکی موجود در عرض غشاء مجرای، و تنها به‌طور غیرمستقیم با هیدرولیز ATP

1 Cystic fibrosis transmembrane regulatory



فیبروز کیستیک پانکراس

پروتئین تنظیمی ترانس ممبران فیبروز کیستیک (CFTR) (OMIM ۶۰۲۴۲۱) یک عضو خانواده انتقال دهنده ABC (زیرخانواده ABCC7) و کانال Cl^- غالب در غشاء پلاسمایی مجاری سلول‌های اپیتلیال موجود در بافت‌هایی است که در فیبروز کیستیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند (مجاری هوایی، مجرای پانکراس، روده، مجرای آوران، مجاری غدد عرق) (ارتباط بالینی ۵-۱۲ را ببینید). به‌طور طبیعی این کانال بسته است، و زمانی باز می‌شود که توسط پروتئین کیناز A فسفرینه شده و ATP وجود دارد. جریان Cl^- از میان CFTR وابسته به وجود شیب الکتروشیمیایی Cl^- است که توسط انتقال دهنده‌های سلولی دیگر ایجاد شده و در سلول‌های ترشح‌کننده جذب‌کننده متفاوت است. در اکثر بافت‌ها، CFTR ترشح NaCl و مایع را کنترل می‌کند (برای فعال‌سازی کانال CFTR Cl^- ، ارتباط بالینی ۳-۲۵ را ببینید).

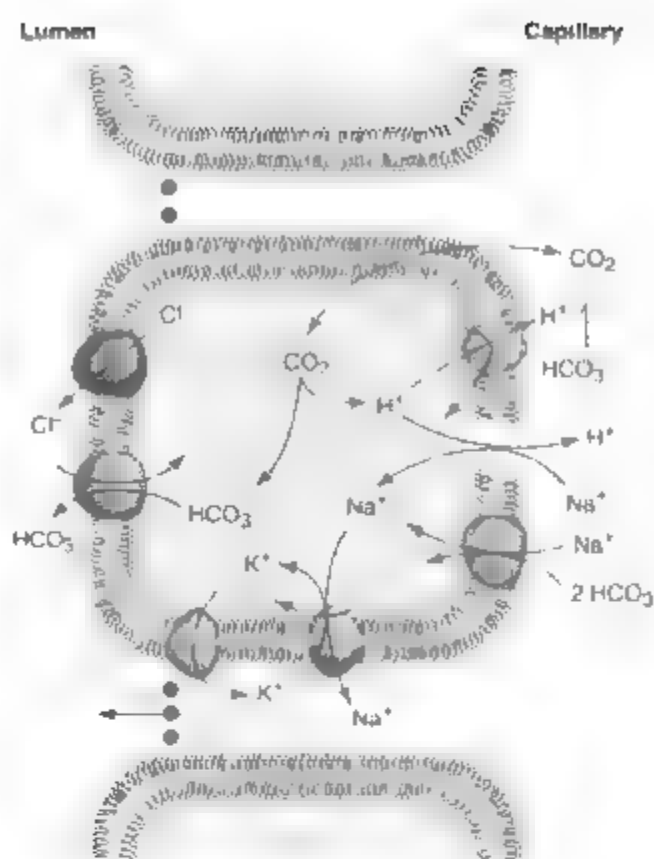
هرچند، در سلول‌های معدی معده سکی که حاد هستند، CFTR بازجذب مجدد مؤثر Cl^- را وساطت می‌کند که در ابتدا در اسیدی‌های معدی عرق ترشح می‌شود. بعضی در CFTR هم دفع بیش از حد Cl^- در عرق (آزمایش عرق برای فیبروز کیستیک) و هم NaCl و ترشح مایع ناکافی در ریه‌ها، پانکراس و روده را توجیه می‌کنند. علائم گوارشی در مبتلایان به فیبروز کیستیک (سوءهضم، ایلتوس مکنونیوم و پیوست) از کاهش ترشح مایع و انسداد نسبی یا کامل مجاری پانکراس و روده حاصل می‌شود. کاهش شیریه پانکراسی که به معده تحویل داده می‌شود، سوء هضم را توجیه می‌کند، در حالی که احتباس آنزیم‌های گوارشی در داخل پانکراس سبب خودهمصمی، لنه‌پ، ایجاد اسکار و تولید کیست می‌شود.



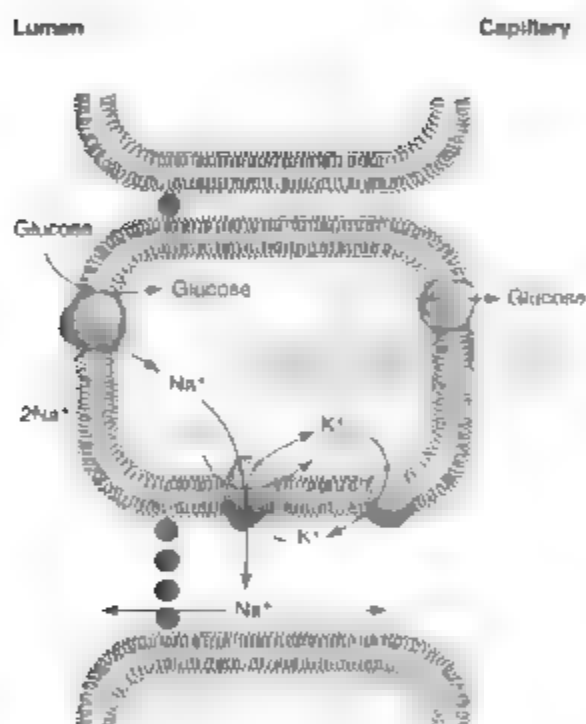
اسهال‌های توکسیکوبیک باکتریایی و درمان با جایگزینی الکترولیت‌ها

به‌حرارت *E. coli* یا پتید گوانیلین که به‌طور فیزیولوژیک توسط سلول‌های پیاله‌ای روده ترشح می‌شود، منجر به فعال‌سازی گوانیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش میزان cGMP می‌گردد. همانند افزایش AMP، افزایش cGMP مانع بازجذب NaCl و سبب تحریک ترشح Cl^- می‌گردد. درمان امروزی خوراکی ویا با استفاده از مزایای وجود انتقال‌دهنده Na^+ -گلوتر در روده به انجام می‌رسد که تحت تأثیر مقادیر بالای cAMP قرار نگرفته و در این بیماری به شکل کاملاً فعال باقی می‌ماند. در این حالت، وجود گلوتر امکان برداشت Na^+ برای پرمودن NaCl بدن را فراهم می‌سازد. ترکیب محلول خوراکی درمان مبتلایان به ویا شامل ۱۱۰mM گلوکز، ۹۹mM Na^+ ، ۷۴mM Cl^- ، ۲۹mM HCO_3^- و ۴mM K^+ می‌باشد. مزایای اصلی این نوع درمان در مقایسه با درمان داخل وریدی مایعات، شامل هزینه پایین و سادگی تحویل آن می‌باشد. ترکیب نوشیدنی‌های ورزشی برای جایگزینی الکترولیت‌ها نیز بر همین اساس می‌باشد که به آن جذب سریع‌تر گلوتر در حضور گلوتر می‌گویند.

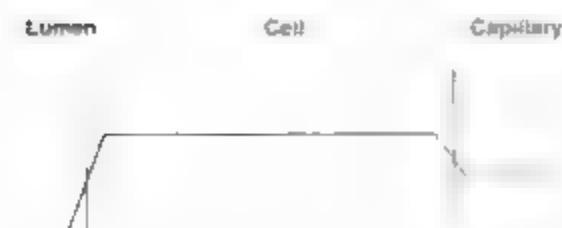
در مبتلایان به ویا که یک عفونت روده‌ای ناشی از ویبریو کلرا می‌باشد، دفع حجیم و خطرناک آب و الکترولیت‌ها از طریق روده (اسهال شدید) دیده می‌شود. برخی سوش‌های *E. coli* نیز منجر به اسهال (مسهران) می‌شوند که می‌تواند در اطفال جدی باشد. این حالت ترشحاتی نتیجه آنزیم‌های است که توسط این باکتری‌ها تولید می‌شوند، مکایسم عمل برخی از این آنزیم‌ها به‌خوبی در سطح بیوشیمیایی مشخص شده است. سم ویا آدنیلات سیکلاز را از طریق ADP-ریوزیلاسیون پروتئین G فعال می‌کند که نتیجه آن تحریک مداوم این سیکلاز است (ص ۷۱۷). افزایش مقادیر cAMP به نوبه خود منجر به فعال‌سازی پروتئین کیناز A و فسفریلاسیون پروتئینی می‌شود که کانال CFTR Cl^- مجاری موجود در سلول‌های ترشحاتی را باز کرده و مانع معایت تعویض‌کننده Na^+/H^+ (NHE_3) در سلول‌های جذب‌کننده می‌گردد. نتیجه خالص ترشح قابل توجه NaCl می‌باشد. *E. coli* توکسیک مقاوم به حرارت را تولید می‌کند که به گوانیلات سیکلاز C اتصال یافته که یک دومن اتصال خارجی سلولی و یک دومن کاتالینیک داخل سلولی دارد. اتصال سم مقاوم



شکل ۱۷-۲۵ مدلی برای ترشح NaHCO_3 توسط سلول‌های مجرای پانکراس. خروج Cl^- و ورود Na^+ مشابه ترشح NaCl می‌باشد (شکل ۱۵-۲۵ را ببینید). توجه: سه مکانیسم برای ورود بیکربنات به داخل (با ترشح پروتونی معادل آن) در غشاء مخالف-مجرای وجود دارد: (۱) تعویض Na^+/H^+ ، (۲) $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ ، و (۳) هم‌انتقال‌دهنده $\text{Na}^+ - 2\text{HCO}_3^-$.



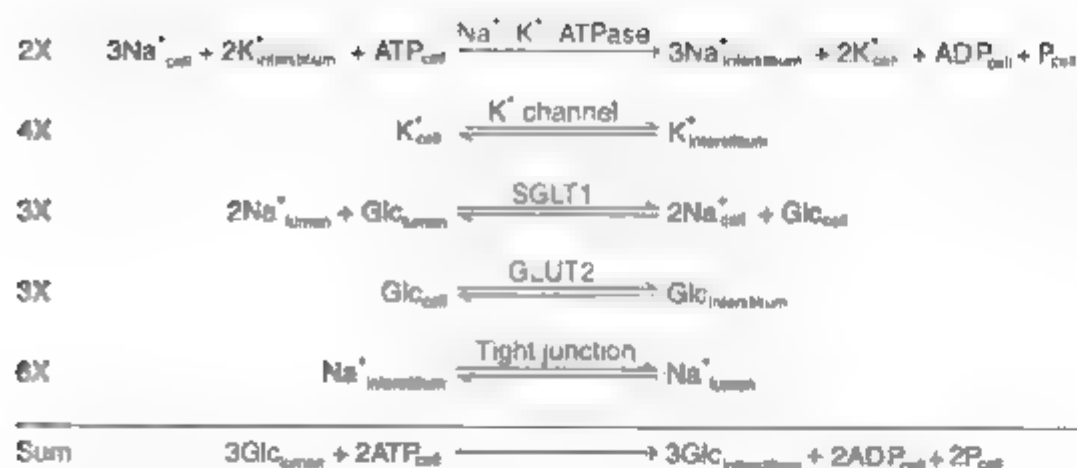
پرومیلر غشایی غلظت گلوکز برای صحنه ای تلیال



شکل ۱۸-۲۵ مدلی برای جذب اپی تلیالی گلوکز به دهنی عبرمستقیم ATPase تعویض کننده Na^+ ، K^+ توجه کنید

تأمین می‌گردد. انتقال روده‌ای گلوکز مثالی از چنین انتقال سریالای مواد حل شده می‌باشد که در این حالت توسط یک شیب الکتروشیمیایی Na^+ مساعدت می‌شود (شکل ۱۸-۲۵). غلظت گلوکز سرم در حدود 5 mM می‌باشد، لذا استخراج کامل گلوکز از کیم تنها به طریق انتقال فعال در عرض اپی تلیوم ممکن می‌باشد. این فریند عمودی نتیجه چندین رویداد عشایی مجزا است (شکل ۱۹-۲۵). (۱) انتقال فعال، خروج وابسته به ATP یون سدیم در غشاء مخالف-مجرای یک شیب Na^+ در عرض غشاء مخالف-مجرای به وجود می‌آورد. (۲) خروج K^+ از طریق کانال‌های موجود در غشاء مخالف-مجرای کمک بیشتری به این پتانسیل عشایی می‌کند. (۳) هم‌انتقالی فعال ثانویه گلوکز و Na^+ ، برداشت گلوکز از مجرا به داخل سلول را مساعدت می‌کند. (۴) حرکت تسهیل شده گلوکز در جهت شیب غلظتی خود به داخل فضای بیابایی و مویرگی، جذب ترانس اپی تلیالی گلوکز را تکمیل می‌کند. این سناریو به دلیل وجود یک هم‌انتقال‌دهنده گلوکز و Na^+ در غشاء محریبی (انتقال‌دهنده ۱ سدیم گلوکز^۱ [SGLT1 یا SLC5A1]) (ص ۶۶۵)، یک انتقال‌دهنده تسهیلی برای گلوکز در غشاء مخالف-مجرای (GLUT2 یا SLC2A2)، و یک اتصال محکم^۱

1 Sodium glucose transporter 1

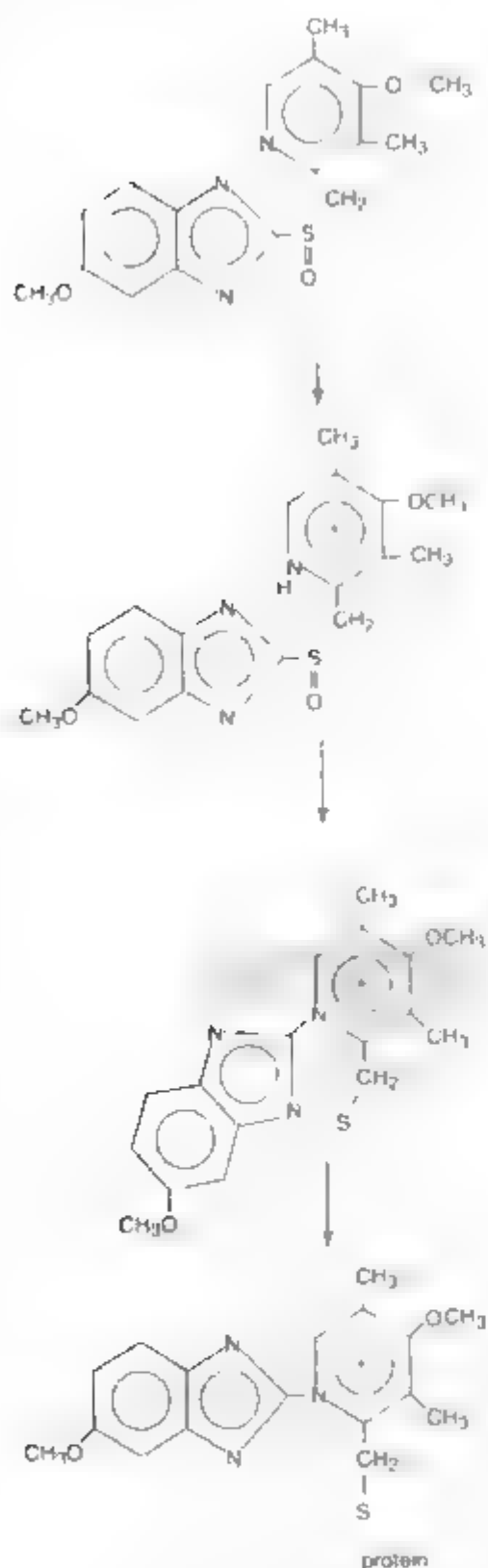


شکل ۱۹-۲۵ انتقال گلوکز از عرصه اپی تلیال به صورت واکنش‌های جابه‌جایی در عرض غشاهای پلاسمایی و اتصال محکم سوراخ‌دهنده‌های SGLT1، سوراخ‌دهنده سدیم گلوکز ۱ و GLUT2، سوراخ‌دهنده گلوکز ۲ به سبب هم‌نیایی Na⁺ گلوکز و سوراخ‌دهنده گلوکز ۲ سهیل می‌کند. عداد موجود در ستون سمت چپ اشاره به حداقل نوسازی هر واکنش برای متعادل‌سازی کل واکنش دارید.

نشی^۱ که اجازه می‌دهد شیب الکتروشیمیایی Na⁺ در عرض غشاء مخالف مجرای در سرتاسر غشاء پلاسمایی پخش شود، ممکن می‌باشد.

SGLT1 یک حرکت قویاً جفت‌شده Na⁺ و D-گلوکز (یا قندهایی با ساختمان مشابه) را با یک سوراخ‌بشتری دو یون Na⁺ و یک متکامل کندک سهیل می‌شد. در حالی که این هم‌نیایی‌دهنده ذات حرکت جفت‌شده گلوکز، Na⁺ به شکل برابر در هر دو جهت در عرض غشاء تسهیل می‌کند، به دلیل غلظت پایین‌تر Na⁺ و پتانسیل مسمی موجود در سلول، در شرایط فیزیولوژیکی انتقال از مجرا به داخل سلول است. در نتیجه، گلوکز در داخل سلول تعلیق می‌شود. لذا، حرکت Na⁺ در جهت شیب به‌طور طبیعی از انتقال همراه با تغلیظ گلوکز حمایت می‌کند. در آزمایشگاه و تحت شرایط مهار خروج گلوکز سلولی، نسبت‌های غلظت تا ۲۰ برابر بین گلوکز داخل سلولی و خارج سلولی مشاهده شده است. در برخی حالات، برداشت Na⁺ از طریق این مسیر از نظر فیزیولوژیکی مهم‌تر از برداشت گلوکز است (ارتباط بالایی ۳-۲۵).

GLUT2 (ص ۶۶۵) موجود در غشاء مخالف مجرای یک عضو خاداده انتقال‌دهنده تسهیلی گلوکز می‌باشد و بسیاری از منوساکاریدها، از جمله گلوکز، را می‌پذیرد. جهت جریان خاص تنها توسط شیب بعضی منوساکاریدها تعیین می‌شود. دو سیستم انتقال گلوکز SGLT1 و GLUT2، سوراخ‌بشتری گلوکز با یکدیگر مسرت دارند. وی به‌طور مسمی سید مسمی. ساختمان پروتئین دوم، Na⁺ به عنوان سوبسترا، ویژگی برای قندهای دیگر، حساسیت به مهارکننده‌ها و تنظیم سوبسترا یکی با یکدیگر سبب متفاوت هستند. در حالی که دو سوراخ‌دهنده SGLT1 و GLUT2 ذاتاً جهت‌دار نیستند، انتقال فعال ترانس اپی تلیال گلوکز متکی بر ATPase تعویض‌کننده Na⁺/K⁺ در جهت انتقال مداوم Na⁺ به خارج سلول و حفظ



شکل ۲۰-۲۵ ابپرازول، یک مهارکننده $ATPase$ تعویض کننده H^+/K^+ ، این دارو در بخش های اسیدی (pKa حدود ۴) تجمع یافته و به یک سولفامید تبدیل می شود که با گروه های SH سیستئین واکنش می کند.

شیب الکتروشیمیایی Na^+ می باشد. یکی از مرایای این نوع آرایشی برای تأمین انرژی جذب مواد غذایی این است که $ATPase$ تعویض کننده Na^+/K^+ می تواند انرژی انتقال بسیاری از انتقال دهنده های غذایی را تأمین کند که از Na^+ به عنوان کوسوبسترا استفاده می کنند.

سلول های پارینال معده HCl را ترشح می کنند

سلول های پارینال (اکسینیک) غدد معده، HCl را به داخل مجرای معده ترشح می کنند. غلظت های مجرای H^+ تا $10^{-4} M$ (pH ۸) مشاهده شده است (شکل ۱۴-۲۵). در pH پلاسمایی برابر ۷.۴، سلول پارینال پروتون ها را در خلاف یک شیب غلظتی 10^6 برابر شغل می دهند. انرژی رد مورد برای ترشح HCl در سلول شریب حدود $381 kJ$ (۹۱ kcal) برای هر مول HCl می باشد. این ترشح فعال HCl از طریق ترکیبی از انتقال فعال و به تعویض K^+/H^+ توسط $ATPase$ تعویض کننده K^+/H^+ (ATP4) - پمپ پروتونی معده، کانال های Cl^- و K^+ در غشاء مجرای و تعویض Cl^-/HCO_3^- در غشاء مخالف مجرای می باشد. $ATPase$ تعویض کننده K^+/H^+ برای سلول پارینال می باشد و در زمان ترشح فعال HCl، وریکون های داخل سلولی به سمت غشاء مجرای جابه جا می شود، این آنزیم هیدرولیز ATP را با یک تبادل اجاری K^+ با H^+ ، ترشح H^+ و برداشت K^+ به داخل سلول، جهت می کند که از نظر الکتریکی خنثی است. به هر می رسد سونکیومتری فعال یک مول H^+ و K^+ به ازای هر مول ATP می باشد



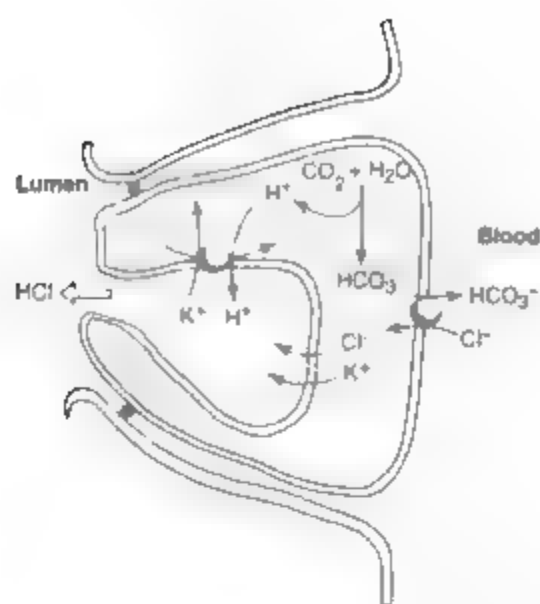
در نحایی که این $ATPase$ یک محصول بسیاری اسیدی را تولید می کند، معرف های پروتئینی که توسط اسید فعال می شوند، می تواند به مهارکننده های اختصاصی این آنزیم تبدیل شوند. شکل ۲۵-۲۰ مکانیسم یک مهارکننده پمپ پروتونی را نشان می دهد که به عنوان ضد اسید فروخته می شود

در حالت پایدار، HCl نه رمانی توسط $ATPase$ تعویض کننده K^+/H^+ ساخته می شود که غشاء مجرای نسبت به K^+ و Cl^- نفوذپذیر بوده و غشاء مخالف مجرای تعویض Cl^- برای HCO_3^- را کاتالیز کند (شکل ۲۱-۲۵). این تعویض برای پرمودن Cl^- و جلوگیری از تجمع باز در داخل سلول لازم است. لذا تحت شرایط حالت-پایدار، ترشح HCl به داخل مجرای معده با حرکت HCO_3^- به داخل پلازما جهت می شود.

۲۵-۴ هضم و جذب پروتئین ها

پپتیدازها هضم کارآمد پروتئین را تضمین می کنند

بار پروتئینی کلی که روزانه می بایست هضم شود، شامل ۷۰ تا ۱۰۰ گرم پروتئین غذایی و



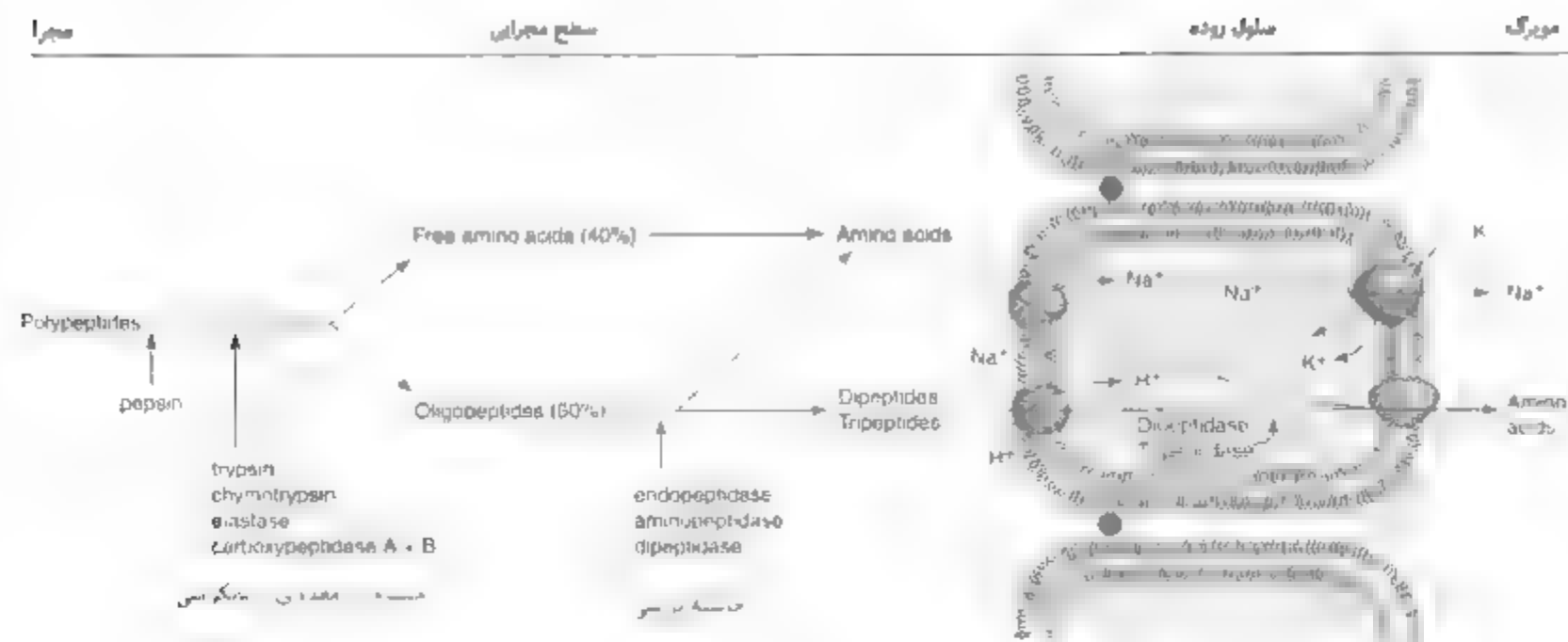
شکل ۲۱-۲۵ مدلی برای ترشح اسیدی کلریدبریک.

۳۵ تا ۲۰۰ گرم پروتئین داخلی از آنزیم‌های گوارشی و سلول‌های جدا شده می‌باشد. در انسان سالم، هضم و جذب پروتئین فرایندهای بسیار کارآمدی هستند، زیرا روزانه تنها حدود ۱ تا ۲ گرم سروزون از طریق مدفوع دفع می‌شود که معادل ۶ تا ۱۲ گرم پروتئین می‌باشد. به سبب یک دوده کوتاه بعد از خوردن و یک روز پس از آن به شکل سبزه به مقدار غنی و به تدریج روده جذب نمی‌شوند، پروتئین‌ها توسط دامنه‌های کلسی از پپتیدازها هضم می‌شوند که هر کدام از آنها برای پیوندهای پپتیدی موجود در بین اسیدهای آمینه مختلف اختصاصی هستند. آندوپپتیدازها (پروتئازها) به پیوندهای پپتیدی داخلی حمله کرده و قطعات پپتیدی بزرگی را آزاد می‌کنند، در حالی که آگزوپپتیدازها در هر زمان یک اسید آمینه را از انتهای شریک‌های پروتئینی جدا می‌کنند. به سبب این فرآیندها، سبزه‌ها به سبزه‌ها تبدیل می‌شوند. برای تجربه سبزی می‌باید برکت به محصولات کوچکتر مهم هستند که می‌تواند به سبزه به سبزه مویدی حمله به سبزه و در گسترده محصولات پپتیدی شامل سبزه‌های آزاد به همراه دی- و تری‌پپتیدها می‌باشند که توسط سلول‌های اپی‌تلیال جذب می‌شوند (شکل ۲۲-۲۵).

هضم پروتئین را می‌توان بر حسب منبع پپتیدازها به فرهای معده‌ای، پانکراتیک و روده‌ای تقسیم نمود.

پسین‌ها هضم معده‌ای پروتئین را کاتالیز می‌کنند

شیره معده حاوی HCl در pH کمتر از ۲ و پروتئازهایی از خانواده پسین است. اسید به کشته شدن میکروارگانیسم‌ها و دیانتوراسیون پروتئین‌ها کمک می‌کند. در اثر دیانتوراسیون، پروتئین‌ها نسبت به هیدرولیز توسط آنزیم‌های پانکراس حساس‌تر می‌شوند. پسین‌ها از این نظر آنزیم‌های غیرمعمولی هستند که در pH اسیدی پایدار و فعال می‌باشند. مکاینسم

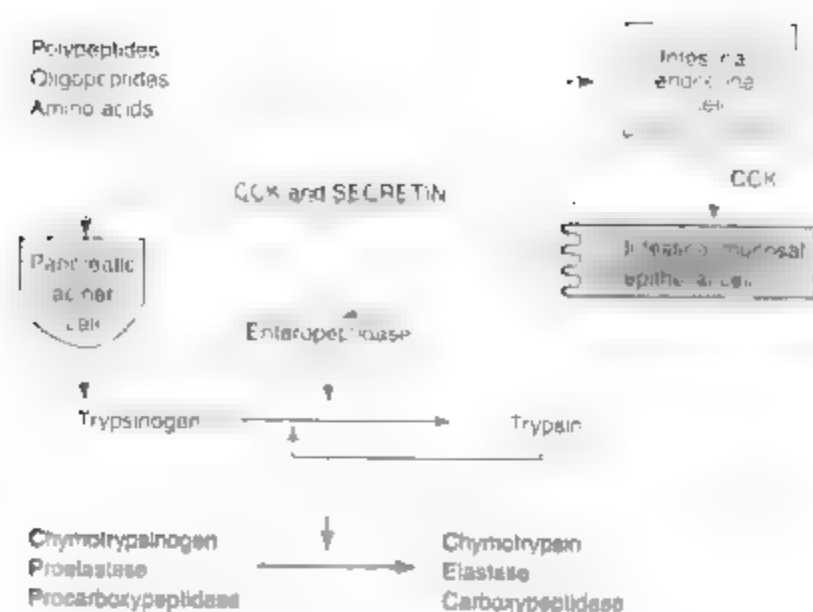


شکل ۲۲-۲۵ هضم و جذب پروتئین‌ها.

کاتالیزور و سنتز به گروه‌های کربوکسیلیک مربوط به دو رشته سیدرینک در جاذبه فعال است (شکل ۲۵-۳). این سنتز A به صورت پروتئین صلب، سیدرینک سیدرینک را ترجیح می‌دهد که توسط گروه آمینو سیدرینک سیدرینک و سیدرینک Tvr, Phe, Trp و Leu تشکیل شده‌اند (جدول ۲۵-۷).

شکل ۲۵-۲۷ هضم و جذب لیپیدها.

آنزیم	پروآنزیم	فعال‌کننده	محل تجزیه	R
Carboxy Proteases				
Pepsin A	Pepsinogen A	Autoactivation, pepsin	$\begin{array}{c} R & R' \\ \downarrow & \downarrow \\ (O)-NHCHCO-NHCHCO \end{array}$	Tyr, Phe Trp, Leu
Serine Proteases				
Trypsin	Trypsinogen	Enteropeptidase, trypsin	$\begin{array}{c} R & R' \\ \downarrow & \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Arg, Lys
Chymotrypsin	Chymotrypsinogen	Trypsin	$\begin{array}{c} R & R' \\ \downarrow & \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Tyr, Trp, Phe, Met, Leu
Elastase	Proelastase	Trypsin	$\begin{array}{c} R & R' \\ \downarrow & \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Ala, Gly, Ser
Zinc Peptidases				
Carboxypeptidase A	Procarboxypeptidase A	Trypsin	$\begin{array}{c} R \\ \downarrow \\ -CO-NHCHCOO^- \end{array}$	Val, Leu, Ile, Ala
Carboxypeptidase B	Procarboxypeptidase B	Trypsin	$\begin{array}{c} R \\ \downarrow \\ -CO-NHCHCO \end{array}$	Arg, Lys



شکل ۲۳-۲۵ تشریح و فعال‌سازی آنزیم‌های پانکراس مخفف‌ها، CCK، کله‌سیستوکیکین.

پپسین فعال با برداشت ۴۶ اسید آمینه از انتهای آمیوی زیموزن پپسینوزن تولید می‌شود تجزیه پیوند پپتیدی بین ریشه‌های ۴۶ و ۴۷، به صورت یک واکنش درون مولکولی (خود-فعال‌سازی) در pH زیر ۵ و یا با عمل پپسین صورت می‌پذیرد. پپتید آزادشده به شکل متصل به پپسین باقی‌مانده و به عنوان مهارکننده پپسین در pH بالای ۲ عمل می‌کند. پس اثر مهارتی در pH زیر ۲ و با آن‌که در pH ۲ به سرعت از دست می‌دهد پسین به دست می‌آید. در وقتی pH اسیدی می‌شود، پپسینوزن با سرعت تصاعدی فعال می‌گردد. پپسین پروتئین‌ها را اساساً به قطعات پپتیدی بزرگ تجزیه می‌کند، ولی همچنین مقداری پپتید کوچک‌تر و اسیدهای آمینه آزاد را تولید می‌کند. محصولات اخیر، برای شروع فاز پانکراتیک مهم پروتئین مهم هستند.

زیموزن‌های پانکراتیک در روده باریک فعال می‌شوند

شیره پانکراس غنی از پروآنزیم‌هایی است که بعد از رسیدن به مجرای روده باریک فعال می‌شوند (شکل ۲۳-۲۵) آنتروپپتیداز (یا آنتروکیناز) پروتئازی است که توسط سلول‌های پی‌تلیال دوارده تولید شده و با جدا کردن یک هگزاپپتید از انتهای آمینو، تریپسینوزن پانکراس را به تریپسین فعال می‌کند. تریپسین تریپسینوزن بیشتری را به پپسین فعال می‌کند و همچنین با اثر بر روی پروآنزیم‌های دیگر، آندوپپتیدازهای کیموتریپسین و الاستاز را به همراه گربوکسی‌پپتیدازهای A و B آزاد می‌سازد. به طور طبیعی، شیره پانکراس حاوی یک پروتئین مهارکننده تریپسین ۶ kDa می‌باشد که هر نوع تریپسینی را مهار می‌کند که به شکل نارس در سلول‌های پانکراس یا مجاری پانکراس تولید شده است (رتباط بالایی ۴-۲۵). ویژگی‌های مربوط به آنزیم‌های تریپسین، کیموتریپسین و الاستاز در جدول ۷-۲۵ آورده



تریپسین و خودهضمی پانکراس

تریپسین-۱ (PRSS1 یا تریپسینوژن کاتیونی) و وریانت N34S مهارکننده تریپسین ترشحی پانکراتیک، همراه با حملات عودکننده پانکراتیت در دوزان کودکی یا جوانی می باشد. احتمالاً این جهش ها به ترتیب با تمایل بالاتر خودفعال سازی تریپسینوژن و فعالیت مهاری کمتر مهارکننده تریپسین ترشحی پانکراتیک مرتبط هستند. آنزیم های گوارشی همچنین در هنگام انسداد مجاری در داخل پانکراس، برای مثال در زمان انسداد مجرای ترشحی اصلی توسط یک سنگ صفراوی که اشتراک با مجرای صفراوی مشترک دارد (پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی)، فعال می شوند. به طور مشابه، آسیب سلول آسیباز که در مصرف ناهنجاری مزمن الکل مطرح می باشد، منجر به خودفعال سازی تریپسینوژن و پانکراتیت می شود (پانکراتیت الکلی)

تریپسینوژن را معمولاً تحت عنوان خانواده ای از پروتئین ها مورد اشاره قرار می دهد (برای مثال، توسط ژن های 1-7 TRYPT کد می شوند)، فعال سازی رودرس هر کدام از این تریپسینوژن ها در داخل پانکراس منجر به فعال سازی سایر اعصاب خانواده تریپسین و سایر انواع آنزیم های گوارشی می شود. آنزیم های فعال حاصل منجر به خودهضمی خود باعث پانکراس می گردند که نتیجه آن التهاب حاد و دردناک این عضو است. از نظر بالینی، این خودهضمی را می توان با اندازه گیری مفادیر افزایش یافته آمیلار پانکراس در سرم تشخیص داد. برای پیشگیری از خودهضمی تریپسینوژن ها، ترشحات پانکراس معمولاً حاوی یک مهارکننده تریپسین ترشحی پانکراتیک^۱ (SPINK1) می باشد. جهش های اتوزیمال - غالب نادر در R122H و N29I

1. Pancreatic secretory trypsin inhibitor

سازمانده شده است. این جهش ها به pH ۷-۸ در روده کوچک و در روده بزرگ HCl معده وابسته به NaHCO_3 می باشد. مکایسیم این آنزیم ها سبب به یک شعله در روده بزرگ است (ص ۲۶۵) و بنابراین مشابه سرین استرادهایی نظیر استیل کولین استراز می باشند. - ویتارها و استراره ها توسط معرف هایی مهار می شوند که به طریق شیمیایی سرین موجود در جایگاه فعال را تغییر می دهند. دی ایزوپروپیل فسفونیلوریدات نمونه ای از این مهارکننده ها است که به عنوان یک ترکیب شیمیایی جنگی تولید شده است و هدف آن استیل کولین استراز می باشد (ص ۱۲۵۹).

پپتیدهایی که در اثر هضم پروتئین ها تولید شده اند، در داخل مجرای روده بزرگ توسط کربوکسی پپتیدارهای A و B پانکراس بیشتر تجزیه می شوند که یار به Zn^{2+} به عنوان قسمتی از مکایسیم کاتالیتیک دارد. عمل مرکب پروتئین ها و پپتیدهای پانکراس منجر به تولید اسیدهای امین، اراد و پپتیدهای کوچک با ۲ تا ۸ ریشه می شود؛ در این نقطه، پپتیدها - - - - - تیروزین آمینو را شامل می گردند.

پپتیدهای موجود در حاشیه برسی و سبنورولی، پپتیدهای کوچک را هضم می کنند

از آنجایی که شیر پانکراس فاقد فعالیت آسوپپتیدازی قابل توجه است، هضم نهایی دی - و اولیگوپپتیدها بستگی به آنزیم های روده بزرگ دارد. سطح مجاری سلول های اپی تلیال به خصوص غنی از فعالیت اندوپپتیدازی و آسوپپتیدازی است و همچنین حاوی دی پپتیدازها می باشد (جدول ۲-۲۵ را ببینید). عمل آنها در سطح حاشیه برسی منجر به

تولید اسیدهای آمینه آزاد و دی- و تری پتیدها می شود که از طریق سیستم های انتقالی آمید اسیدی و پتیدی اختصاصی جذب می شوند. دی- و تری پتیدهای انتقال یافته عموماً در داخل سلول های اپی تلیال روده و قبل از ترک این سلول ها، هیدرولیز می شوند. به همین دلیل بعد از صرف غذا، در عمل تنها اسیدهای آمینه آزاد را می توان در خون ورید باب یافت. قلاً از عدم وجود پتیدها در خون ورید باب به عنوان مدرکی برای نشان دادن هضم پروتئین های مجرای تا اسیدهای آمینه آزاد قبل از جذب روده ای استفاده می شد (ارتباط بالینی ۵-۲۵). هرچند، هم اکنون مشخص شده قسمت بزرگی از نیتروژن آمیوی غذایی به شکل پتیدهای کوچک جذب شده و بعداً در داخل سلول هیدرولیز می شوند. موارد استثناء شامل دی- و تری پتیدهای حاوی پرولین، هیدروکسی پرولین و اسیدهای آمینه سرمعمول بصر β - (اسید موجود در ک بصر β - (اسید هشتاد و یک و β - (اسید کلانیل ۱- منیل هشتیدین) می باشند. این پتیدها به صورت دست نخورده جذب و به داخل خون ورید باب آزاد می شوند. با وجود اینکه غیرمعمول است، β -آلانین قسمتی از یک رژیم غذایی طبیعی، مثلاً در گوشت مرغ، می باشد.

انتقال دهنده های مربوط به اسیدهای آمینه دی پپیدها و تری پپیدها روده باریک ظرفیت بالایی برای جذب اسیدهای آمینه، دی- و تری پتیدها دارد. اکثر β -آمیدها در روده باریک به واسطه سیستمی در سرجوی پی سول نقل می آید، وی به دلیل که غلظت های مجرای معمولاً بیش از مقادیر پلاسمایی $2-10 \text{ mM}$ می باشد، نیار به انتقال

۱۳۸۸
۲۸

آنزوپاتی گلوتن

آنزوپاتی گلوتن یا بیماری سلیاک، ناشی از عدم تحمل یک جزء پروتئینی تحت عنوان گلوتن می باشد. گلوتن در علایق نظیر گندم، جو و چاودار، ولی نه برنج و ذرت، وجود دارد. فراوانی این بیماری در قفقازی ها حدود ۱ به ۲۵۰ برآورد می شود، یعنی انقدر شایع است که اغلب می توان رژیم های غذایی فاقد گلوتن را پیشنهاد نمود. به نظر می رسد که این بیماری حاصل یک نقص آنزیمی در یک پپتیداز حاشیه برسی است که سبب هضم ناقص گلوتن می شود. پتیدهای اختصاصی باقیمانده با ۷ تا ۱۸ ریشه اسید آمینه شناسایی شده اند و به موجب آن به نظر می رسد پتیدهایی که موتیف های PSQQ یا QQQP ر دارند، برای محافظ سقمی هستند. در هنگام هضم گلوتن در بیمارانی سلیاکی، این پتیدهای سقمی پیش از افراد طبیعی تولید می شود. وجود این سدهای سقمی منجر به افزایش نفوذپذیری سد محافظی

و پاسخ های التهابی و ایمنی به واسطه سلول T نسبت به پتیدهای مشتق از گلوتن و پتیدهای دیگر می شود که به سلول های ایمنی می رسند. به نوبه خود این پاسخ التهابی سبب کاهش ناحیه سطحی گوارشی مخاط روده کوچک و ظرفیت هضم حاشیه برسی می شود. علائم از شکایت های گوارشی جزئی (نفخ، اسهال) تا مشکلات جدی متفاوت می باشد. این علائم معمولاً نتیجه کاهش هضم توسط حاشیه برسی روده کوچک و تحریر باکتریایی مواد غذایی باقیمانده در کولون می باشد. درمان شامل اجتناب از خوردن مواد غذایی حاوی گلوتن و یا استفاده از عصاره های روده ای حیوانات برای هضم کامل پتیدهای گلوتن می باشد؛ درمان اخیر هنوز در مرحله آزمایش قرار دارد.

جدول ۸-۲۵ • انتقال دهنده‌های مربوط به اسیدهای آمینه در روده کوچک

انتقال دهنده	نام (های) دیگر	ویژگی موپستوایی	مکانیسم غشاء مجرای	بیماری ناشی از دست رفتن فعالیت
SLC1A1	TAAT3	Asp, Glu	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با همسر K^+ یا	Dicarboxylic aminoaciduria
SLC3A1/SLC7A9	rBAT/bAT	Lys, Arg, Cys, Gln	سهی به هم رساننده هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با همسر یا اسیدهای آمینه خشی	Cystinuria
SLC6A19	BAT1/NBB	Phe, Tyr, Met, Val, Leu, Ile	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+	Hartnup disease, neutral aminoaciduria
SLC1A5	ASCT2/ASC	Ala, Ser, Cys	تعویض: هم انتقالی با Na^+	
SLC6A20	IMINO	Pro hydroxy-Pro	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با Cl^- (در برخی گونه‌ها)	
SLC6A6	BETA	β -Ala, taurine	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با Cl^- (در برخی گونه‌ها)	
SLC36A1	PAT1	Gly, Ala, Pro, GABA, D-Ala	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با H^+	
SLC15A1	PEPT1	Dipeptides, tripeptides, penicillin	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با H^+	
= غشاء مخالف - مجرای				
SLC3A2/SLC7A7	γ -Lys/TAAT3	Lys, Arg	تعویض: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با همسر	Lysine/arginine intolerance
SLC3A2/SLC7A8	LAT1	اسیدهای آمینه خشی کوچک و بزرگ	تسهیلی	امینه خشی
SLC16A10	TAT1	Phe, Tyr, Trp	تسهیلی	

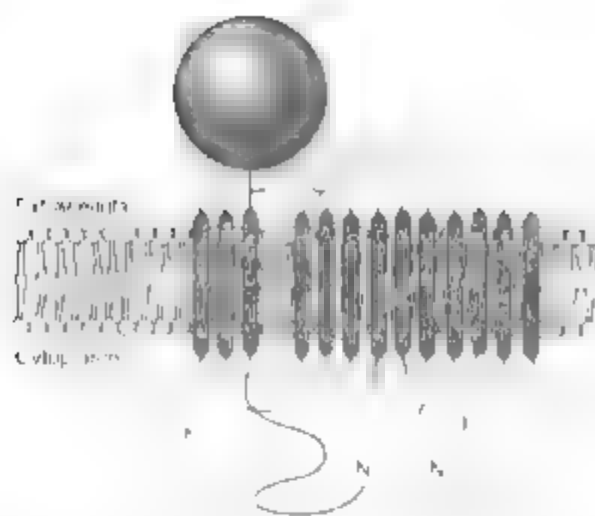
تعطیل کننده در داخل بدن مشخص نمی باشد. برداشت به داخل سلول ها به واسطه چندین انتقال دهنده مختلف در غشاء مجرای به انجام می رسد، در حالی که آراساری به گردش خون به واسطه چندین انتقال دهنده متفاوت دیگر موجود در غشاء مخالف مجرای به انجام می رسد (جدول ۸-۲۵). انواع انتقال دهنده های موجود در روده باریک و توبول های پروگریمال کلیه مشترک هستند و به همین دلیل چندین جهش حذف عملکرد^۱ در انتقال دهنده های اسید آمینه ای کشف شدند؛ زیرا حذف عملکرد انتقال دهنده های مربوط به هر اسید آمینه خاص منجر به حالتی تحت عنوان دفع ادرری اسید آمینه در ادرار (آمیو اسیدوری) می شود که به راحتی قابل اندازه گیری است. به طور مشابه، اهمیت جذب دی- و تری پتیدها برای تغذیه زمانی کشف شد که مشاهده گردید یک جهش حذف فعالیت در انتقال دهنده اصلی اسیدهای آمینه خشی (آمیو اسیدوری خشی) همراه با کمودی در

¹ Loss of function mutations



آمینواسیدوری خلثی: بیماری هارتناپ

بیماری هارتناپ (OMIM ۲۳۴۵۰۰) یک نقص اتورومال معلوب انتقال دهنده SCL6A19 است که با Na^+ حقت می شود و جذب فعال اسیدهای آمینه خشی را از مجرای روده باریک و توبول پروگرامال وساطت می کند. لذا تمامی بیماران دچار آمینواسیدوری خشی هستند. در ابتدا این بیماری در خانواده ای شرح داده شد که نام بیماری به دلیل آمینواسیدوری خشی همراه با راش پوستی پلاگر-مانند و حملات آناکسی مخچه ای، از آن گرفته شد. دو علامت اخیر به ترتیب حاصل کمبود تربیتوفان در پلاسما و محصولات تحریک باکتریایی تربیتوفان در روده می باشند. خصوصیات پلاگر-مانند (ص ۱۰۵۳)، به کاهش دسترسی به تربیتوفان برای تبدیل به بیکوتیامید اشاره دارد. علامت بالینی متعیر بوده و وابسته به میزان پروتئین موجود در رژیم غذایی است. این تنوع وجود مکانیسم های حرانی را برای جذب اسیدهای آمینه خشی را نشان می دهد و مطالعات بعدی وجود انتقال دهنده های رودهای و کلیوی را بری دی- و تری پتیدها، به ترتیب PEPT1 و PEPT2، را نشان دادند. PEPT1 (SLC15A1) انتقال دهنده روده ای اصلی برای جذب محصولات پپتیدی کوچک مهم می باشد.



شکل ۲۴-۲۵ مدلی برای انتقال دهنده هترومری اسید آمینه، زیرواحد مسکین با ۱ دوم عرض غشایی (خاکستری تیره) از طریق یک پیوند دی سولفیدی به زیرواحد سبک با ۱۲ دوم عرض غشایی (خاکستری کم رنگ) اتصال دارد

اسیدهای آمینه مربوطه نمود که جبران توسط حداقل یک نوع انتقال دهنده دیگر را مطرح می کند. ارتباط بالینی ۶-۲۵)

به نظر می رسد که مکسیم حدت به 1- مسیر اسیدهای خشی مشابه مکانیسمی است که برای D-گلوکز شرح داده شد (شکل ۱۸-۲۵ را ببینید). یک هم انتقال دهنده وابسته به Na^+ (خانواده SLC6 NBB) مخفف حاشیه برسی اسید آمینه خشی^۱، یا B^۰AT1 برآمده می شود و انتقال دهنده سه پیوند دی سولفیدی به SLC3A2 SLC^۰A8^۱Na⁺ یا برای ترجیح دادن لوسین) به ترتیب در غشاء های مجرای و مخالف مجری شناسایی شده اند. انرژی انتقال حاشیه برسی اسیدهای امبه غیر از انواع خشی، به طرق پیچیده تری تأمین می گردد. برای مثال، اسیدهای آمینه آمیدی می توانند به واسطه هم انتقالی با دو یون Na^+ و انتقال مخالف با یک یون K^+ (SLC1A1) تعلیق شوند، در حالی که اسیدهای آمینه بازی متکی بر هم انتقالی یک بار مثبت و پتامیل منعی داخل سلول می باشند (SLC3A1/SLC7A9). اسیدهای آمینه آلانین، سرین و سیستئین سوسترهایی برای چندین انتقال دهنده هستند که به نظر می رسد یکی از آنها یک تعویض اجباری اسید آمینه/ اسید آمینه را کاتالیز کند (SLCA5)

آلبیز مولکولی وجود انتقال دهنده های هترومری را برای اسیدهای آمینه آشکار نموده اند که در آنها یک زیرواحد «سنگین» (خانواده SLC3) تردد سلولی کمپلکس را به غشاء مجرای یا مخالف مجرای هدایت می کند و یک زیرواحد «سبک» (خانواده SLC7) ویژگی اسید آمینه ای و مکسیم حدت را تعیین می کند. شکل ۲۴-۲۵ ای مثل SLC3A1 کمپلکس را به غشاء مجرای هدایت می کند، در حالی که SLC3A2 موقعیت مخالف مجرای را تعیین می کند. جهش های حذف-عمکرد هر کدام از این زیرواحدها منجر به نقص در انتقال

1 Neutral amino acid Brush Border

می‌شود. توانایی تولید ترکیب‌های مختلف زیرواحدهای سنگین و مسک در بافت‌های مختلف، تنوع زیاد در خصوصیات و ویژگی‌های مشاهده‌شده انتقال اسیدهای آمینه را توجیه می‌کند.

دی- و تری‌پپتیدها هم‌انتقالی با H^+ دارند و بنابراین انرژی مورد نیاز آنها را شیب الکتروشیمیایی پروتونی موجود در عرض غشاء مجرای ناآمین می‌کند (PEPT1 یا SLC15A1). این شیب الکتروشیمیایی H^+ به واسطه تعویض Na^+/H^+ ایجاد شده و بنابراین به‌طور غیرمستقیم ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ به آن نیرو می‌دهد. انتقال‌دهنده دی‌پپتیدی، سی‌پپتیک‌های β -لاکتام (آمینوئیل‌سیلین‌ها) را نیز قبول می‌کند و برای جذب آنتی‌بیوتیک‌های این کلاس مهم است که به شکل خوراکی تجویز می‌شوند.

۵-۲۵ • هضم و جذب کربوهیدرات‌ها

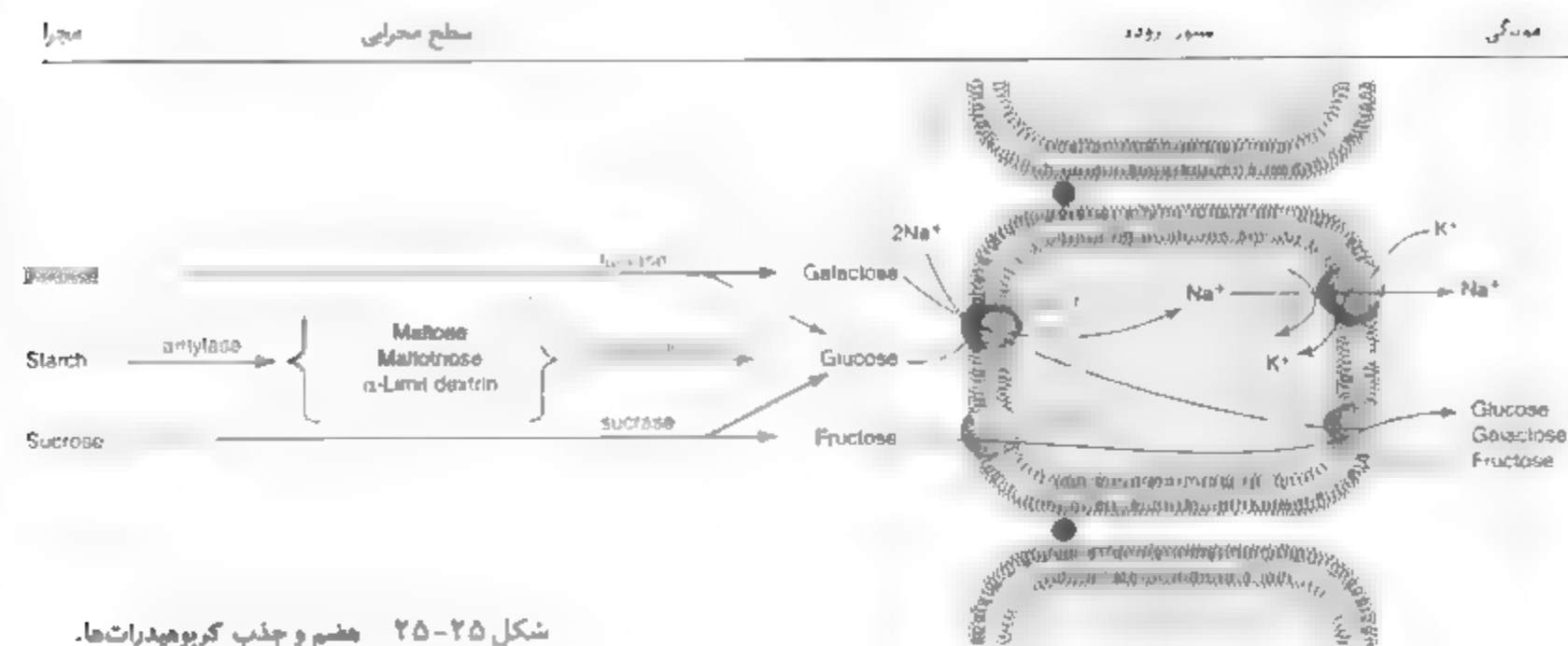
دی‌ساکاریدها و پلی‌ساکاریدها سار به هیدرولیز دارند. کربوهیدرات‌های غذایی بخش اصلی نیاز روزانه کالری را فراهم می‌سازند. این ترکیبات شامل منو-، دی-، و پلی‌ساکاریدها هستند (جدول ۹-۲۵). کربوهیدرات‌های اصلی در رژیم غذایی غربی شامل ساکارز، مالتوز، لاکتوز، گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز، و گلیسیرالدهید می‌شوند. در حالی که مالتوز، فروکتوز، و گالاکتوز به‌طور مستقیم جذب می‌شوند، ساکارز، لاکتوز، و گلیسیرالدهید به‌طور غیرمستقیم جذب می‌شوند. در حالی که پلی‌ساکاریدها، یعنی هضم و جذب به‌وسیلهٔ باکتری و ... در روده هستند. شکل ۲۵-۲۵

شماسته، به عنوان ماده غذایی اصلی، یک پلی‌ساکارید گیاهی با بیش از ۱۰۰ kDa می‌باشد. این پلی‌ساکارید متشکل از زنجیره‌های خطی منکول‌های گلوکز با پیوندهای α -۴،۱-گلیکوزیدی (آمیلاز) و زنجیره‌های منشعب با نقاط شاخه پیوندهای α -۶،۱-گلیکوزیدی (آمیلازیکتین) می‌باشد. نسبت نقاط شاخه به پیوندهای α -۴،۱-گلیکوزیدی حدود ۱ به ۲۰ است. گلیکوزید پلی‌ساکارید دخیل‌های حیوانات با ساختمان مشابه آمیلویکتین است، با این تفاوت که تعداد نقاط شاخه در گلیکوزید بیشتر می‌باشد.

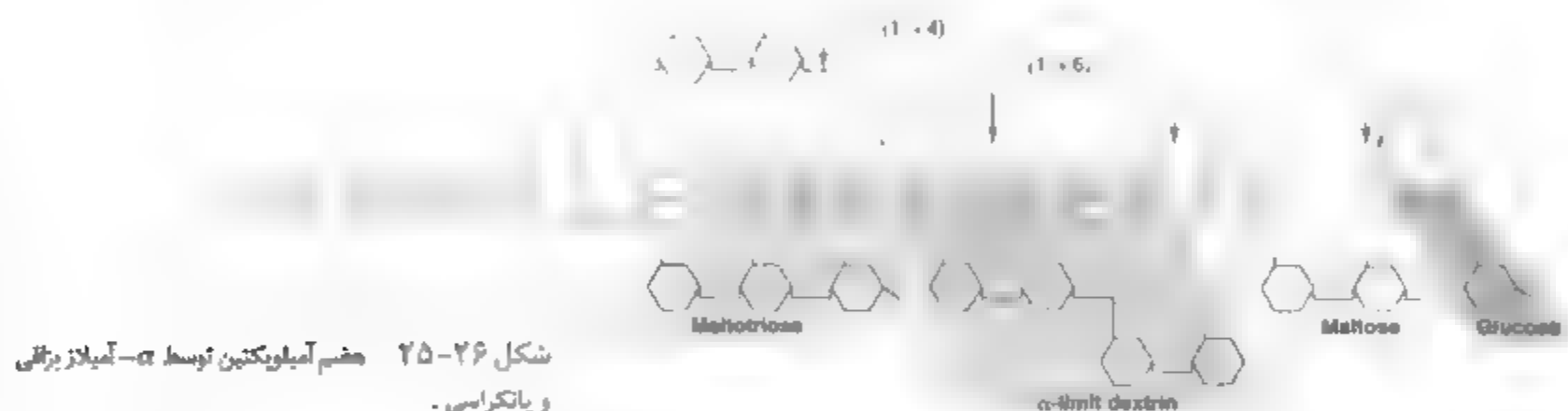
شماسته و گلیکوزید هیدراته توسط آندوساکاریداز α -آمیلاز بزاق و شیره پانکراس هضم می‌شوند (شکل ۲۶-۲۵). هیدراتاسیون پلی‌ساکاریدها در هنگام پختن رخ داده و برای هضم مؤثر لازم می‌باشد. آمیلاز برای پیوندهای α -۴،۱-گلیکوزیدی داخلی اختصاصی است؛ پیوندهای α -۶،۱-واحدهای گلوکز در نقاط شاخه و همچنین پیوندهای α -۴،۱-واحدهای گلوکری در ابتدای نقاط شاخه، تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. آمیلاز پانکراس در مقایسه با شماسته خوردشده، بیشتر ترشح می‌شود و نسبت به آنزیم بزاقی برای هضم مهمتر است. محصولات اساساً شامل دی‌ساکارید مالتوز، تری‌ساکارید مالتوتریوز، و دکستروزین‌های محدود α - می‌باشند که به‌طور متوسط حاوی هشت واحد گلوکز یا یک یا چند پیوند α -۶،۱-گلیکوزیدی هستند.

جدول ۹-۲۵ • کربوهیدرات‌های غذایی
ساختار

کربوهیدرات	منبع متداول		
Fructose	میوه، عسل	α -Fru	
Glucose	میوه، عسل، انگور	β -Glc	
Amylopectin	سیب‌زمینی، برنج، ذرت، نان	α -Glc(1 \rightarrow 4) _n Glc with α -Glc(1 \rightarrow 6) branches	
Amylose	سیب‌زمینی، برنج، ذرت، نان	α -Glc(1 \rightarrow 4) _n Glc	
Sucrose	قند معمولی - میوه	α -Glc(1 \rightarrow 2) β -Fru	
Trehalose	قارچ جوان	α -Glc(1 \rightarrow 1) α -Glc	
Lactose	شیر، فرآورده‌های شیر	β -Gal(1 \rightarrow 4) Glc	
Raffinose	بقولات	α -Gal(1 \rightarrow 6) α -Glc (1 \rightarrow 2) β -Fru	



شکل ۲۵-۲۵ هضم و جذب کربوهیدرات‌ها.



شکل ۲۵-۲۶ هضم آمیلویکتین توسط α -آمیلاز بزغلی و پانکراسی.

هیدرولیز نهایی دی و اولیگوساکاریدها به منوساکاریدها توسط آنزیم‌های موجود در سطح مجرای سلول‌های اپی تلیال روده کوچک انجام می‌شود (جدول ۱۰-۲۵). اولیگو-ساکاریدهای سطحی، اگر آنزیم‌هایی هستند که در هر زمان یک منوساکارید را از انتهای غیراحیاءکننده آزاد می‌کند، به‌طور طبیعی، ظرفیت α -گلیکوزیدازها بسیار بیشتر از میزان مورد نیاز برای هضم کامل نشاسته می‌باشد. به‌طورمثابه، معمولاً ظرفیت اضافی برای هیدرولیز ساکارز (قند معمولی) وجود دارد. برعکس، β -گالاکتوزیداز (لاکتاز) که مسئول هیدرولیز لاکتوز به عنوان کربوهیدرات اصلی شیر است، می‌تواند در انسان محدودکننده سرعت باشد (ارتباط پلینی ۷-۲۵).

دی-، اولیگو-، و پلی ساکاریدهایی که توسط α -آمیلاز و یا آنزیم‌های سطحی روده هیدرولیز نمی‌شوند، قابل جذب نیستند؛ لذا به قسمت پایینی مجرای روده، یعنی پایین ایلئوم می‌رسند که حاوی باکتری هستند. باکتری‌ها می‌توانند بسیاری از این کربوهیدرات‌های باقیمانده را مصرف کنند، زیرا بیش از انسان، انواع دی ساکاریدها را دارند. منوساکاریدهای

جدول ۱۰-۲۵ • ساکاریدارهای موجود در غشاء سطحی روده باریک

محصول	سوپراترای طبیعی	ویزگی	آنزیم
Glucose	Amylose	α -(1 → 4)Glucose	exo-1,4- α -Glucosidase (glucoamylase)
Glucose	Isomaltose α -dextrin	α -(1 → 6)Glucose	Oligo-1,6 glucosidase (isomaltase)
Glucose	Maltose maltotriose	α -(1 → 4)Glucose	α Glucosidase (maltase)
Glucose, fructose	Sucrose	α -Glucose	Sucrose- α glucosidase (sucrase)
Glucose	Trehalose	α -(1 → 1)Glucose	α, α -Trehalase
Glucose ceramide	Glucosylceramide	β -Glucose	β Glucosidase
Glucose, galactose	Lactose	β -Galactose	β Galactosidase (lactase)

حاصل از فعالیت آنزیم‌های باکتریایی عمدتاً توسط خود باکتری‌ها به طریق بی‌هواری متابولیزه شده و تولید محصولاتی نظیر اسیدهای چرب زنجیر کوتاه، لاکتات، گاز هیدروژن (H_2)، متان (CH_4)، و دی‌اکسید کربن (CO_2) می‌کند. وقتی این ترکیبات بیش از حد باشند، منجر به ترشح مایع، افزایش حرکت روده، و کرامپ (انقباض عضله) می‌شوند؛ این عوارض ممکن است به دلیل افزایش فشار اسموتیک روده و اتساع روده و یا اثر محرک مستقیم محصولات تخریب باکتریایی بر روی مخاط روده باشند.

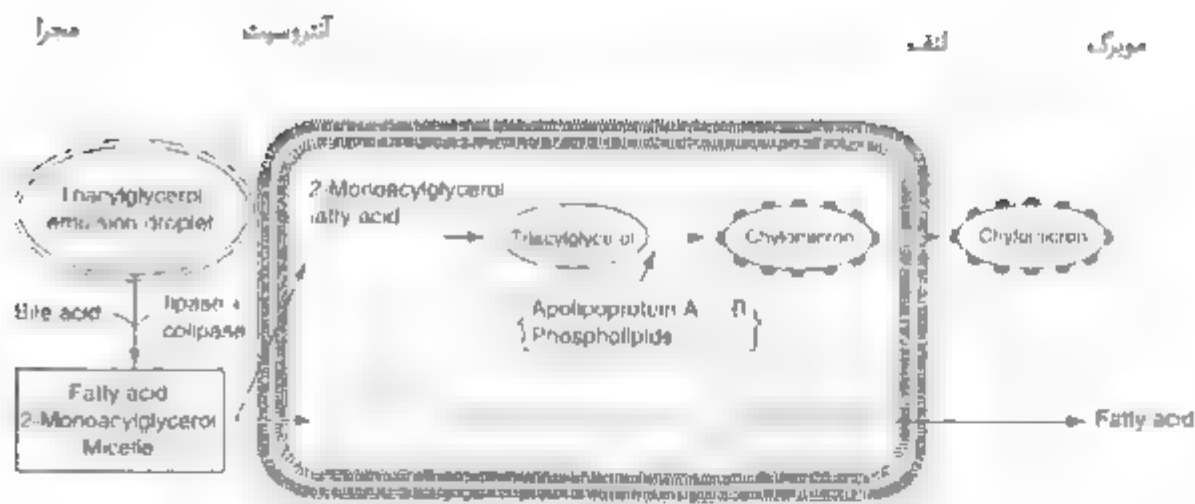
لغغ شکم که بعد از خوردن غذاهای یقروانی (لوبیا، نخود و سویا) ایجاد می‌شود، به دلیل وجود ویسکوسیته‌ای است که از اسیدهای چرب زنجیر کوتاه و اسیدهای چرب زنجیر بلند حاصل شده است. اسیدهای چرب زنجیر بلند به دلیل خاصیت امفیپاتیک خود می‌توانند در غشاء مخاطی روده حل شوند و به واسطه این خاصیت، به عنوان یک سورفکتانت عمل می‌کنند و به کاهش ویسکوسیته کمک می‌کنند. در نتیجه، ویسکوسیته روده کاهش می‌یابد و به راحتی می‌تواند از روده خارج شود. در حالی که اسیدهای چرب زنجیر کوتاه به دلیل خاصیت امفیپاتیک خود می‌توانند در غشاء مخاطی روده حل شوند و به واسطه این خاصیت، به عنوان یک سورفکتانت عمل می‌کنند و به کاهش ویسکوسیته کمک می‌کنند. در نتیجه، ویسکوسیته روده کاهش می‌یابد و به راحتی می‌تواند از روده خارج شود.

انتقال دهنده‌های مربوط به موساکاریدها

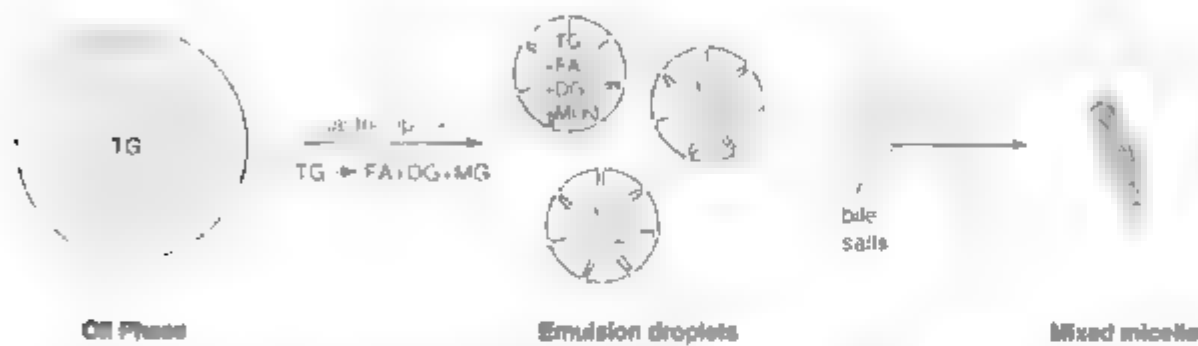
موساکاریدهای اصلی که در هضم دی- و پی-ساکاریدها تولید می‌شوند شامل D-گلوکز، D-گالاکتوز و D-فروکتوز می‌باشد. حدقل دو انتقال‌دهنده موساکاریدی برداشت موساکارید از محرای روده را به داخل سلول‌های اپیتلیال پوشاننده کاتالیز می‌کند: (۱) یک هم‌انتقال‌دهنده Na^+ -موساکارید (SGLT1) که برداشت فعال D-گلوکز و D-گالاکتوز را به داخل سلول‌ها وساطت می‌کند و (۲) یک انتقال‌دهنده موساکاریدی تسهیلی غیر- Na^+ با ویژگی برای D-فروکتوز (GLUT5) (ص ۶۶۵). انتقال‌دهنده موساکاریدی تسهیلی دیگری (GLUT2) تمامی این سه موساکارید را انتقال می‌دهد و در غشاء پلاسمایی مخالف‌مجرایی قرار دارد. نقش فیزیولوژیکی GLUT2 در مسیر خروج موساکاریدها از سلول‌ها به داخل بخش‌های روده‌ای و مویرگی، و به موجب آن تکمیل

کمبود دی‌ساکاریداز

کمبود دی‌ساکاریدارهای روده‌ای در انسان نسبت شایع می‌باشد. کمبود می‌تواند به دلایل مختلف (نقص ژنتیکی، کاهش فیزیولوژیک همراه با سن، یا آسیب مخاط) در یک یا چند آنزیم وجود داشته باشد. بیشترین کمبود دی‌ساکاریداز در انسان، کمبود لاکتاز است. لاکتاز به تخریب لاکتوز در شیر می‌شود. نتیجه کاهش هیدرولیز لاکتوز در قسمت فوقانی روده باریک، ناتوانی در جذب لاکتوز می‌باشد که بعداً برای تخمیر در احتضار باکتری‌های قسمت پایینی روده باریک قرار می‌گیرد. تخمیر باکتریایی همراه با تولید (اتساع روده‌ها و به شکم) به همراه افزایش مواد دارای فعالیت اسموتیک و کشیدن آب به داخل محرای روده (اسهال) می‌باشد. لاکتوز موجود در ماست قنلاً طی فرایند تخمیر تولید ماست، هیدرولیز شده است. لذا افراد مبتلا به عدم تحمل شیر، معمولاً ماست را بهتر از فرآورده‌های بی‌بی تخمیر شده تحمل می‌کند. لاکتاز برای هیدرولیز لاکتوز موجود در شیر قبل از مصرف، به صورت نادرستی وجود دارد.



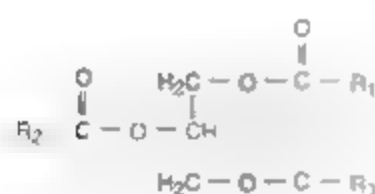
شکل ۲۷-۲۵ هضم و جذب لیپیدها.



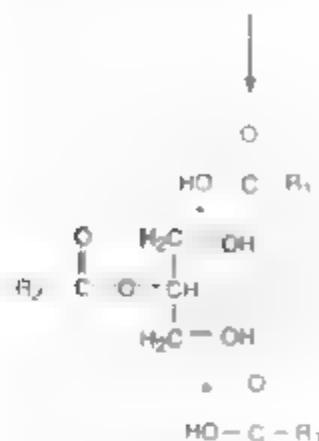
شکل ۲۸-۲۵ تغییر در وضعیت فیزیکی طی هضم تری‌آسیل‌گلیسرول. مخفف‌ها: TG، تری‌آسیل‌گلیسرول؛ DG، دی‌آسیل‌گلیسرول؛ MG، مونوآسیل‌گلیسرول؛ FA، اسید چرب.

ترتیب سبک‌ترین گلیسرول‌های زردسبز به داخل گلوله‌های غنی با لیپید تحت عنوان شیلومیکرون (۵) اگر دست‌نخورده شیلومیکرون‌ها از سلول‌های اپی‌تلیال روده به داخل لنف.

پسیدها توسط لیپارهای معده‌ای و بانکرانیک هضم می‌شوند. هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها در معده با فعالیت لیپازهای زبانی و معده‌ای آغاز می‌شود. هضم معده‌ای می‌تواند تا ۳۰٪ هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها را شامل شود. هرچند، به دلیل ضخامت دیواره معده و محدودیت حرکتی، هضم در معده بسیار محدود است. با این وجود، مقداری از ملکول‌های لیپاز جذب می‌شوند. سرعت هیدرولیز پایین است. به این وجود، مقداری از گلیسرول‌ها هیدرولیز می‌کند (شکل ۲۸-۲۵) که یک ترکیب غیرقابل امتزاج با آب را به محصولات هیدرولیز می‌کند. این محصولات دارای فعالیت سطحی، به‌طور خودبه‌خودی جذب فصل مشترک آب-لیپید شده و یک سطح آبدوست برای قطرات لیپیدی به وجود می‌آورند که نتیجه آن ویش ناحیه فصل مشترک می‌باشد. در یک حجم ثابت فاز لیپیدی، هر افزایشی در ناحیه فصل مشترک منجر به پراکندگی فاز لیپیدی به قطرات کوچکتر (امولسیون) شده و محل‌های بیشتری را برای جذب ملکول‌های لیپاز فراهم می‌سازد. حرکات پرستالیتیک و مخلوط‌کننده معده نیز به پراکندگی لیپیدها به قطرات کوچکتر کمک می‌کند. کیم معده‌ای که به داخل روده آزاد می‌شود، عموماً حاوی تنها قطرات امولسیفیه با قطر کمتر از ۲ mm می‌باشد.



Triacylglycerol



Fatty acids and monoacylglycerol

R = hydrocarbon chain

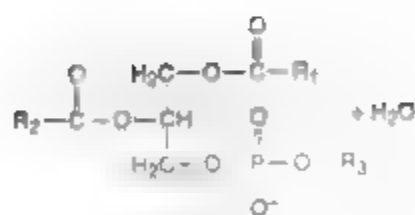
شکل ۲۶-۲۵ مکانیسم عمل لیپاز

لیپاز پانکراس آنزیم اصلی برای هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول است (شکل ۲۹-۲۵).
- بریم استرها را در موقعیت α گلیسرول هیدرولیز کرده و اسیدهای چرب زنجیر بلند (بیش از ۱۰ اتم کربن) را ترجیح می‌دهد. محصولات شامل اسیدهای چرب آزاد و β-مونوآسیل‌گلیسرول‌ها می‌باشند. هیدرولیز در سطح مشترک آب-لیپید قطرات امولسیفیه یا میسل‌های اسید صفراوی انجام می‌شود (ص ۶۲۷). هرچند، اسیدهای صفراوی که در مجرای روده وجود دارند، مانع فعالیت لیپاز خالص می‌شوند که وجود یک وضعیت پیچیده‌تر در دحل شدن می‌دهد. سیرک پانکراس حاوی پروتئین کوچکی ۱۲ kDa است که به لیپاز و سطح میسلی اتصال یافته و مانع اثر مهاري اسیدهای صفراوی بر لیپاز می‌شود. این پروتئین به لیپاز می‌دهد و پروتئین به شکل پروکولیر - منج شده و -ری فعال شدن بار به رده شب یک دکپسند - نهایی می‌شود. در - ص ۲۵۱ و ۲۵۰ دو هکر تجارتی برای کاهش جذب لیپیدها به عنوان راهی برای کاهش چاقی را شرح می‌دهد.
شیره پانکراس همچنین یک لید استراز غیراختصاصی دارد که بر روی استرهای کسیر، مونوآسیل‌گلیسرول‌ها یا استرهای لیپیدی دیگر، نظیر استرهای مربوط به - سیرین A با اسیدهای کربوکسیلیک، اثر می‌کند. برخلاف تری‌آسیل‌گلیسرول لیپاز، این سیرین بری نسبت بار به سیدهای صفراوی دارد.

سیرین‌پیدها توسط فسفولیپازهای اختصاصی هپ روت می‌شوند سیرک پانکراس اختصاص عنی از پروفوسفولیپاز A₂ است (شکل ۳۹-۲۵). همدند سیرک پانکراس سیرین پانکراس، - دفسفولپاز A₂ به سیرک پانکراس فعال می‌شود فسفولپاز A₂ بری فعالیت - به سیدهای صفراوی دارد.

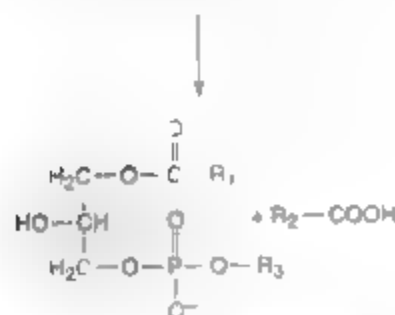
میسس‌های مربوط به اسیدهای صفراوی لیپیدها را در هنگام هضم محلول می‌کنند

اسیدهای صفراوی دنرژت‌های بیولوژیکی هستند که توسط کبد متز شده و به صورت کوزوگه‌های گلبسین و تورین همراه با صفرا به داخل دوارده ترشح می‌شوند. در pH فیزیولوژیک، این ترکیبات پویزه (ایونی) هستند و به همین دلیل اغلب از واژه‌های اسیدهای صفراوی و املاح صفراوی به‌جای یکدیگر استفاده می‌شود (شکل ۳۱-۲۵). اسیدهای صفراوی به شکل قابل برگشت تولید تجمعاتی، تحت عنوان میسل (ص ۶۶۷)، می‌کنند که در غلظت‌های بالای ۲-۵ mM و مقادیر pH بالای pK (جدول ۱۲-۲۵)، از نظر ترمودینامیکی پایدار هستند. به عبارت دیگر، ملکول‌های اسید صفراوی موجود در میسل‌ها در تعادل با انواع موجود در محلول هستند. حداقل غلظت لازم یک اسید صفراوی برای ایجاد میسل، غلظت میسلی بحرانی می‌باشد (شکل ۳۲-۲۵). به عنوان یک ساختمان تعادلی، میسل‌ها به اندازه مشخص (برابر یا کمتر از ۴ nm) می‌رسند که بستگی به غلظت اسیدهای صفراوی و سایر لیپیدها دارد، ولی غیروابسته به بیروهای مکانیکی پراکنده‌سازی



Phosphatide

R₁, R₂ = hydrocarbon chain
R₃ = alcohol (choline, serine, etc.)



Lysophosphatide and fatty acid

شکل ۳۰-۲۵ مکانیسم عمل فسفولیپاز A₂

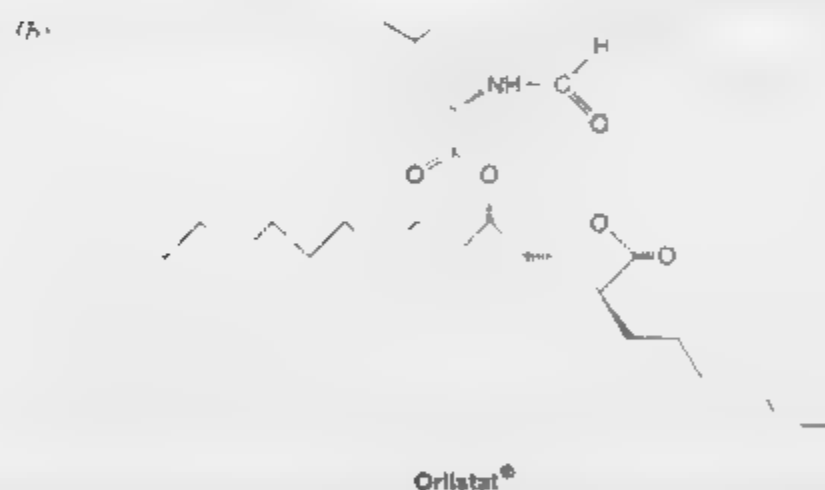
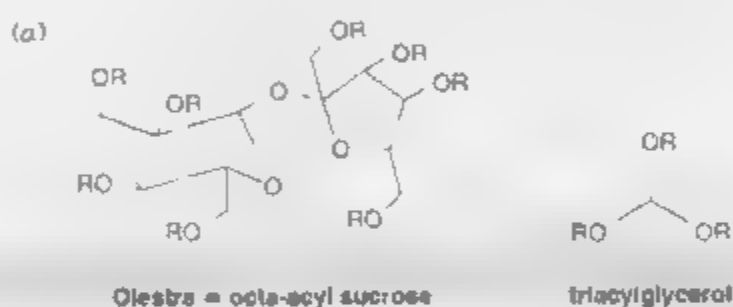
تداخلات دارویی برای جلوگیری از جذب چربی و چاقی

به دلیل فراوانی مواد غذایی، چاقی یکی از مشکلات اصلی جوامع امروزی است. لذا توجه به کاهش وزن فراگیر می‌باشد. برای این منظور، دو محصول تجاری استفاده می‌شود که عملکرد آنها براساس شناخت ما از جذب روده‌ای لیپیدها می‌باشد. اولسترایک لیپید تجاری است که با استریفیکاسیون اسیدهای چرب طبیعی با سوکرور، به جای گلیسرول، تولید می‌شود (شکل α) با اتصال کووالان شش تا هشت اسید چرب به سوکرور، مزه ترکیب حاصل همانند لیپیدهای غذایی خواهد بود، ولی این ترکیب قابل هیدرولیز نوده و بدون تغییر دفع می‌شود.

لیپار پانکراتیک آنزیم اصلی در هیدرولیز تری‌آسیل گلیسرول‌های غذایی و تولید اسیدهای چرب و گلیسرول قابل جذب می‌باشد. اورلیستات

(شکل β) یک آنالوگ غیرقابل هیدرولیز نوعی تری‌آسیل گلیسرول و یک مهارکننده قوی لیپاز پانکراتیک است. خوردن اورلیستات سبب کاهش هضم و بدین‌جهت جذب لیپیدی می‌شود. فرایند این ترکیب از ترشح برخی ترکیبات لیپیدی و همچنین از آزادسازی یک هورمون (پپتید YY) در هنگام رسیدن لیپیدها به انتهای روده بزرگ و کولون) منشاء می‌گیرد. قرص بر این است که پپتید YY احساس سیری را افزایش داده و زمان عبور مواد غذایی در مجرای گوارش را کاهش می‌دهد.

اولستر نشانه تجاری Proctor and Gamble و اورلیستات نشان تجاری Roche, Basel Switzerland را دارد.

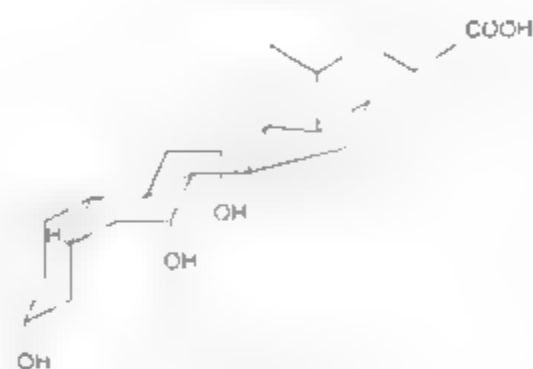
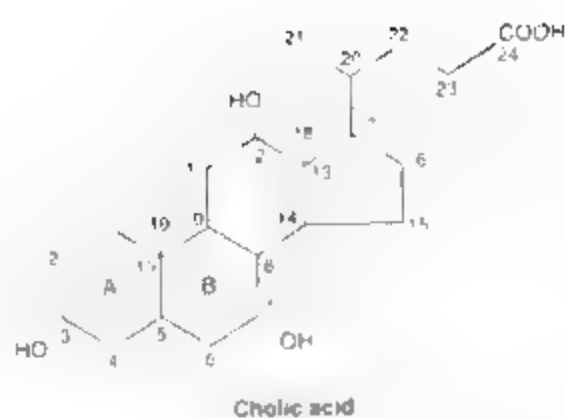


می‌باشد. اختلاف بین میسل‌ها و قطرات امولسیون در اولتراسانتریفوژ محتوای دوازده اشکار می‌شود: قطرات امولسیون به صورت یک لایه روغنی در بالا جمع می‌شوند، در حالی که میسل‌ها در فاز زیری شفاف یا قدری کدر می‌مانند.

نیروهای اصلی که تشکیل میسل را مساعدت می‌کند، حاصل پنهان‌سازی گروه‌های غرضی بگریز آب و عدم گزینش قطبی-غیرقطبی می‌باشد. سدهای صفوی یک سده صفوی دعم‌دهنده‌ای که یک صف بگریز و رطوبت‌دیده‌ای است



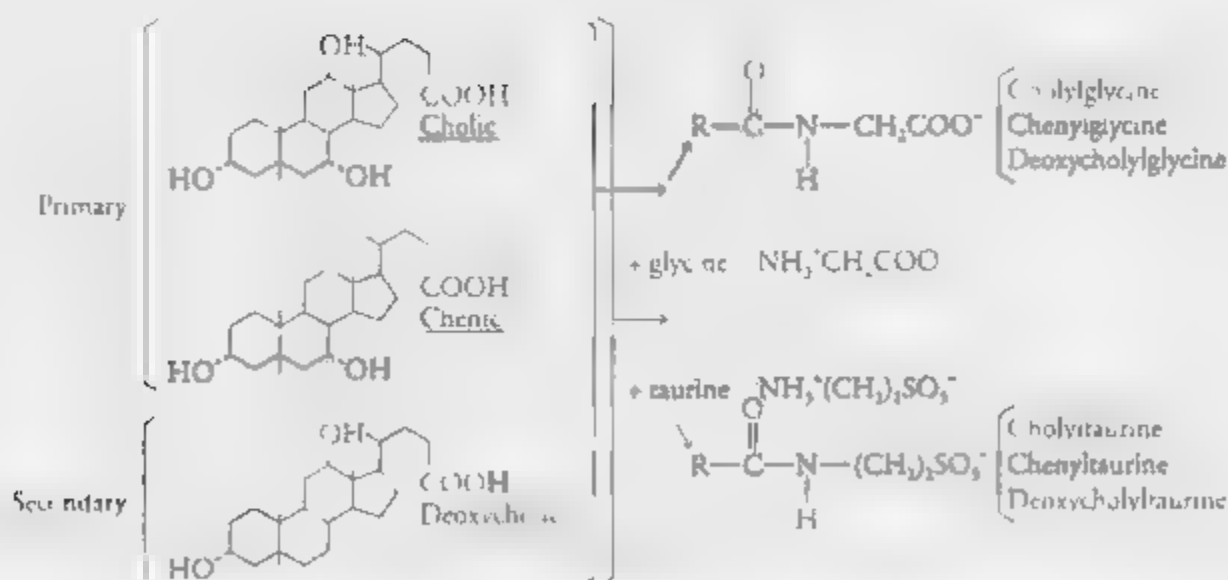
شکل ۲۵-۳۲ خصوصیات مربوط به حلالت اسیدهای صفراوی در محلول‌های آبی. محضف: CMC، غلظت میسل، بحرانی



شکل ۲۵-۳۱ اسید کولیک، یک اسید صفراوی.

جدول ۱۲ ۲۵. اثر کمپوزیسیون بر اسیدیته اسیدهای کولیک، داکسیکولیک، و کنو داکسیکولیک (کبک)

Bile Acid	Ionized Group	pH _a
Unconjugated bile acids	-COO ⁻ of cholestanic acid	≈ 5
Glycoconjugates	-COO ⁻ of glycine	≈ 3.7
Tauroconjugates	-SO ₃ ⁻ of taurine	≈ 1.5



و همچنین یک گروه سر شدیداً قطبی دارند. هندسه نواحی قطبی و غیرقطبی در اسیدهای صفراوی بسیار متفاوت از اسیدهای چرب یونیزه (صابون) یا فسفولیپیدها بوده و به همین

سمت آنکریز

گروه‌های هیدروکسیل

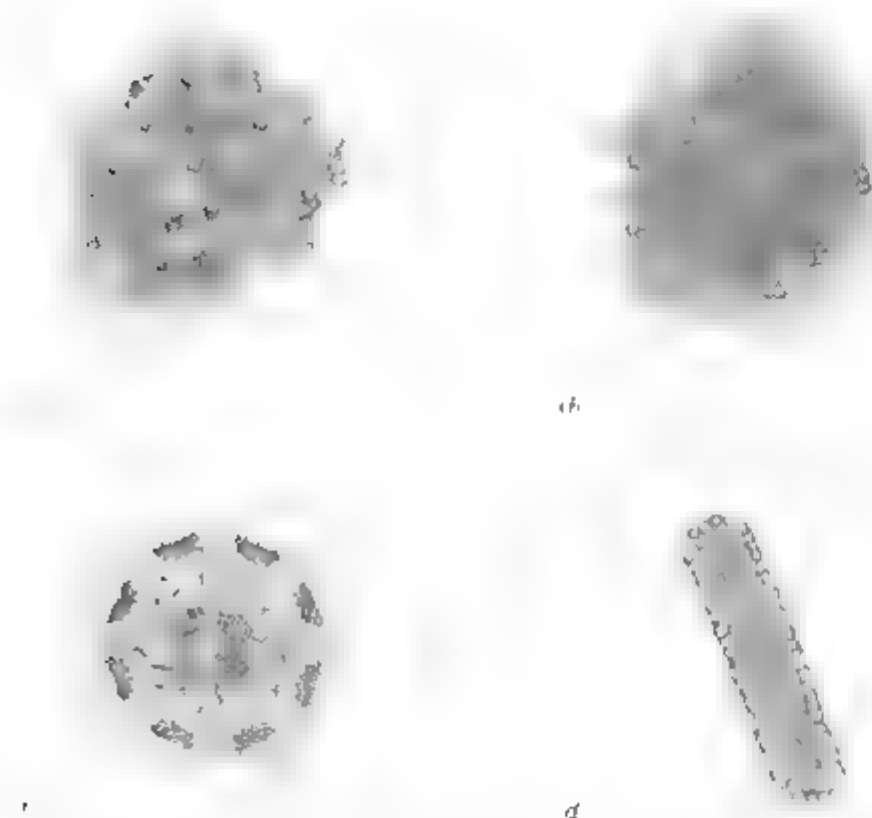


برش طولی

شکل ۲۵-۳۳ نمایش دیاگرامی یک میسل کولات سدیم.

دلیل میسل آنها هندسه متفاوتی دارد. برای مثال، میسل‌های اسید چرب یا فسفولیپید کروی هستند، در حالی که میسل‌های اسیدهای صفراوی خالص «ساختمان‌های ساندویچی» را به وجود می‌آورند. سکی ۳۳-۲۵ میسل‌ها شامل نوعی که توسط سدهای صفراوی تولید می‌شوند، می‌تواند نیماهای دیگری بصر کلسرول و اسدهای چرب، محلول بوده و تولید میسل‌های «محبوط» کند. سدهای صفراوی، همراه با فسفولیپیدها، اسیدها و فسفولیپید کلسرول و کلسرول برش می‌تواند ساختمان بین میسل‌های محبوس سدهای صفراوی و فسفولیپیدها مشابه یک میله^۱ می‌باشد که در آن فسفولیپیدها به صورت شعاعی در طول این میله قرار می‌گیرند. یک گروه هیدروکسیل به سمت بیرون بوده و سدهای صفراوی به صورت یک گوه^۲ بین گروه‌های فسفولیپیدها قرار گرفته و گروه‌های قطبی آنها نیز به سمت یکدیگر می‌باشند. در پوش این میله‌ها شامل گروه‌های قطبی اسیدهای صفراوی و فسفولیپیدها بوده و با افزایش نسبت فسفولیپیدها به اسیدهای صفراوی، طول آنها افزایش می‌یابد (شکل ۳۴-۲۵). در داخل میسل‌های محبوس اسید صفراوی - فسفولیپید، اسیدهای دیگر، محبوس در بصر کلسرول، بر می‌تواند قرار گرفته و جذب ترتیب «محلول شونده» محدودیت‌هایی برای مقادیر فسفولیپیدها و کلسرولی وجود دارد که می‌تواند توسط سدهای فیزیولوژیکی سدهای صفراوی محلول شوند. فسفولیپیدهای صفراوی، بید و یکدیگر می‌تواند یک لایه کوچک با قطر ۶۰-۱۲۰ nm می‌کند که می‌تواند گسترده^۳ را - حدود جای دهند. کلسرول اضافی که می‌تواند توسط میسل‌ها و یکدیگرها محلول شود، نه تنها به خروج از محلول و گرفتار شدن در بصر کلسرول، بلکه ۹-۲۵

شکل ۲۵-۳۴ ساختمان لایه میسل‌های محلول اسید صفراوی - فسفاتیدیل کولین. (a) نگاه از خارج (b) نگاه از داخل یک ساختمان تعادلی میسل محلول حاصل از شبیه‌سازی‌های دینامیک ملکولی (c) دیاگرام برش عرضی (d) دیاگرام یک میسل میله - شکل. توجه داشته باشید که ملکول‌های فسفاتیدیل کولین به طور شعاعی با اسیدهای صفراوی آرایش می‌یابند که در بین آنها قرار می‌گیرند و بالا و پایین را نشان می‌دهند (مدل قشری شعاعی) با افزایش نسبت فسفولیپید به اسید صفراوی، طول میله افزایش می‌یابد. میسل‌های محلول می‌توانند اسیدهای چرب، موکسیل کلسرول‌ها، و کلسرول را در خود جای دهند. رنگ‌ها: آبی - گروه‌های سر فسفولیپیدی؛ آبی تیره - دم‌های فسفولیپیدی؛ قرمز - گروه‌های هیدروکسیل اسیدهای صفراوی؛ صورتی - گروه یونی اسید صفراوی؛ ارغوانی - قسمت آنکریز اسید صفراوی؛ و سبز - کلسرول



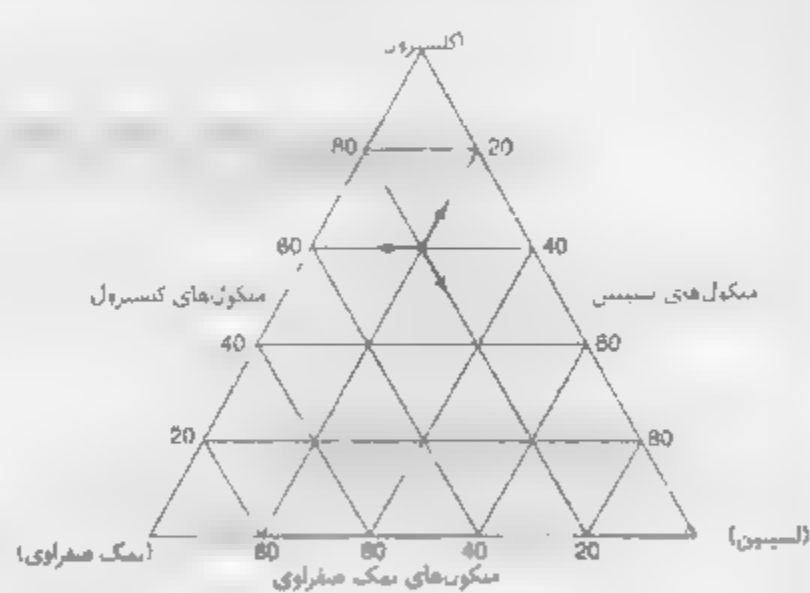
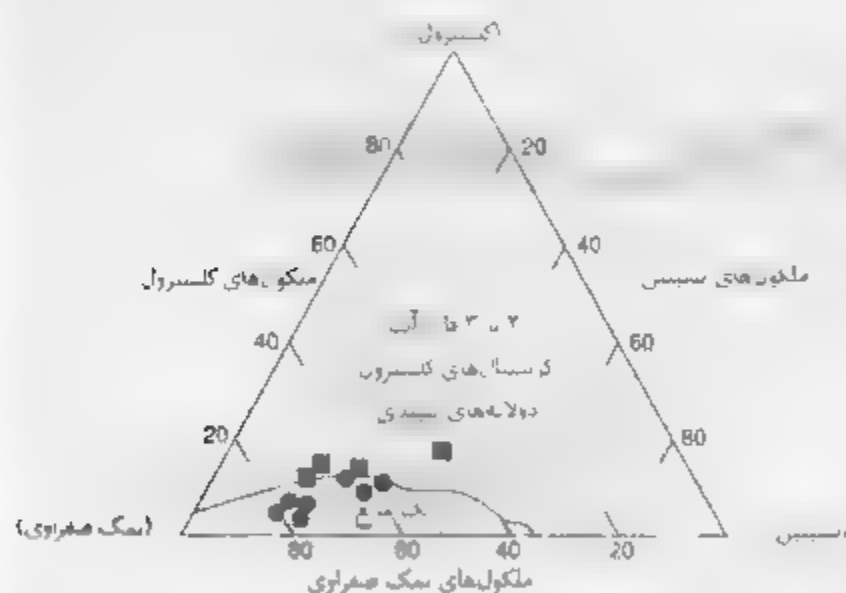


سنگ‌های کلسترول

کبد فسفولیپیدها، کلسترول و اسیدهای صفراوی را به داخل صفرا ترشح می‌کند. به دلیل محدودیت انحلال کلسترول، ترشح آن می‌تواند منجر به تولید سنگ‌های کلسترولی در کیسه صفرا شود. تولید سنگ یک رویداد نسبتاً شایع است، به طوری که تا ۲۰٪ ساکنین آمریکای شمالی طی دوران زندگی خود تولید سنگ می‌کنند. کلسترول در محلول‌های آبی نسبتاً نامحلول است. ولی می‌تواند در داخل مِسل‌های محلول فسفولیپید-اسید صفراوی قرار گرفته و به موجب آن «محول گرده» (شکل را ببینید)، کبد می‌تواند تولید صفرا می‌کند که از نظر کلسترول، فوق‌اشباع می‌باشد. کلسترول اضافی تمایل به خروج از محلول و ایجاد کریستال را دارد. صفراي فوق‌اشباع، لیپوزنیک یا سنگ‌ساز در نظر گرفته می‌شود. تولید سنگ معمولاً در کیسه صفرا، در مقایسه با مجاری صفراوی، تشکیل می‌شود، زیرا درمان تماس بین صفرا و هر نوع هسته کریستالیزاسیون، در داخل کیسه صفرا بیشتر

می‌باشد. به علاوه، صفرا در این محل به دلیل جذب و آب و الکترولیت‌ها غلیظ می‌شود. برای انحلال سنگ‌های صفراوی، اصلاح صفراوی کُوداکسی-کولات (=کسات، جدول ۱۲-۲۵) و ایزومر فصایی آن یعنی اورسوداکسی کولات (گروه ۷-هیدروکسی در موقعیت ۳) برای مصرف خوراکی در دسترس قرار دارند. خوردن این اصلاح منجر به افزایش مخزن و سرعت ترشح اسیدهای صفراوی توسط کبد و به موجب آن کاهش غلظت صفرا می‌شود که امکان حلالت کلسترول موجود در سنگ‌های صفراوی را فراهم می‌سازد.

تمایل به ترشح صفرویی فوق‌اشباع از کلسترول، ارثی بوده، در زنان بیش از مردان دیده می‌شود و همراه با چاقی است. همچنین به نظر می‌رسد فوق‌اشباع شدن تباهی از اندازه و ماهیت مخزن و سرعت ترشح اسیدهای صفراوی است.



دبا گرم حالات فیزیکی محلول‌های ۹۰ آب و ۱۰ لیپید بر ۱۰۰ سبید شامل سبیدهای صفراوی فسفایدین کوسین السبیس و کلسرول هستند و مثبت نمایی نسبت‌های ممکن بین سه جزء سبیدی را نشان می‌دهد. هر نقطه در داخل مثلث یک ترکیب از این سه جزء را نشان می‌دهد که به سبکی که بیان داده شده است می‌تواند در روی یک ظرف خوانده شود. هر نقطه در هر صغ مربوط به یک ترکیب خاص شامل فقط دو جزء می‌باشد. مثبت سمت چپ حاوی ترکیب نمونه‌های صفرا، رگه صفراي سماران فاقد سنگ، قرمز و سماران دارای سنگ‌های کلسرولی [۱] است. ترکیب صفراي سنگ‌ساز خارج ناحیه «یک صغ» در گوشه سمت چپ قرار می‌گیرد.

در هنگام هضم تری‌آسیل‌گلیسرول، اسیدهای چرب آزاد و مونواسیل‌گلیسرول‌ها از سطح قطرات امولسیون چربی و میسل‌ها آزاد می‌شوند. برخلاف تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها که در آب نامحلول هستند، اسیدهای چرب آزاد و مونواسیل‌گلیسرول‌ها قدری در آب محلول می‌باشند و ملکول‌های موجود در سطح با انواع موجود در محلول و در میسل‌های اسیدهای صفراوی



آ-β - لیپوپروتئین

لیپوپروتئین B (آپو B) یک جزء کلیدی لیپوپروتئین ها است. یک واریانت ۴۸ kDa آپولپس در سلول های اپی تنبلی روده برای همایش شیو-میکرون ها تولید می شود، در حالی که یک واریانت ۱۰۰ kDa آن برای تولید ذرات لیپوپروتئین با وزن مخصوص پایین (VLDL) توسط کبد مهم است. آپو B به عنوان یک پذیرنده تری آسید-گلیسرول های تازه سنتز عمل می کند که توسط پروتئین انتقالی تری گلیسرید میکرورومی انتقال داده می شوند. جهش هایی در ژن این آنزیم اخیراً اساس آ-β - لیپوپروتئین می است که با عدم وجود لیپوپروتئین های کلیدی و روده ای مشخص می شود. در این حالت کلسترول فوق العاده پایین است. آ-β - لیپوپروتئین همراه با سوء جذب شدید تری-اسیدها و سایر اجزای محلول در چربی، به خصوص در روده و ویتامین (۱)، تجمع می یابد؛ سلول های روده و کبد می باشد.

۱. جرم ملکولی آپو B48 برابر ۲۶۴,۰۰۰ می باشد. به صفحه ۹۷۳ مراجعه شود. مترجم
۲. جرم ملکولی آپو B100 برابر ۵۱۴,۰۰۰ می باشد. به صفحه ۹۷۳ مراجعه شود. مترجم

مورگی و ورید باب نمی شوند؛ در عوض از طریق عروق لنفاوی (با مجاری شیری^۱) و مجری توراسیک وارد سیستم وریدی عمومی می شوند. آپولپس و سن های روده ای با A-1 و B48 مشخص می گردند (ارتباط پالینی ۱۱-۲۵)؛ اینها متفاوت از انواع کبدی دارای عملکرد مشابه هستند (ص ۹۷۵).

در حالی که اسیدهای چرب زنجیر متوسط مستقیماً از طریق خون وریدی به کبد می رسند، اسیدهای چرب زنجیر بلند قبل از تماس با کبد، ابتدا از طریق گردش خون عمومی در احتیاج بافت چربی و عضله قرار می گیرند. سلول های چربی و عضلانی قسمت زیادی از لیپیدهای غذایی را برای ذخیره سازی یا متابولیسم برداشت می کنند. با این بای پس کبدی، از تجمع بیش از حد لیپیدها در این عضو بعد از غذا جلوگیری می شود.

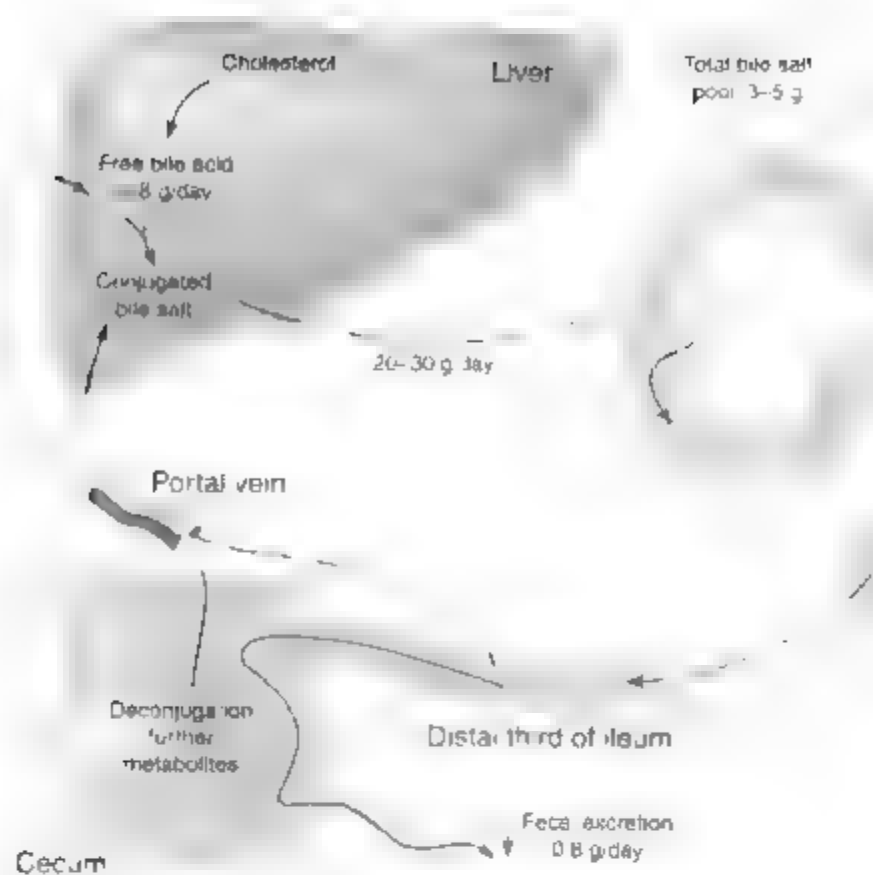
پردازش متفاوت اسیدهای چرب زنجیر متوسط و بلند توسط سلول های روده، می تواند سبب فراهم سازی مواد غذایی پرکاری به شکل اسیدهای چرب برای کبد شود. اسیدهای چرب زنجیر کوتاه و متوسط بو و طعم فاسد شدن را دارند و زیاد خوشمزه نیستند؛ هر چند تری آسید گلیسرول ها حاوی این اسیدهای چرب کاملاً خوشمزه بوده و می توان از آنها به عنوان قسمتی از رژیم غذایی استفاده نمود. اسیدهای چرب زنجیر کوتاه به طریق فیزیولوژیکی توسط باکتری ها از کربوهیدرات های باقیمانده، به خصوص در کولون، تولید می شوند.

۷-۲. متابولیسم اسیدهای صفراوی

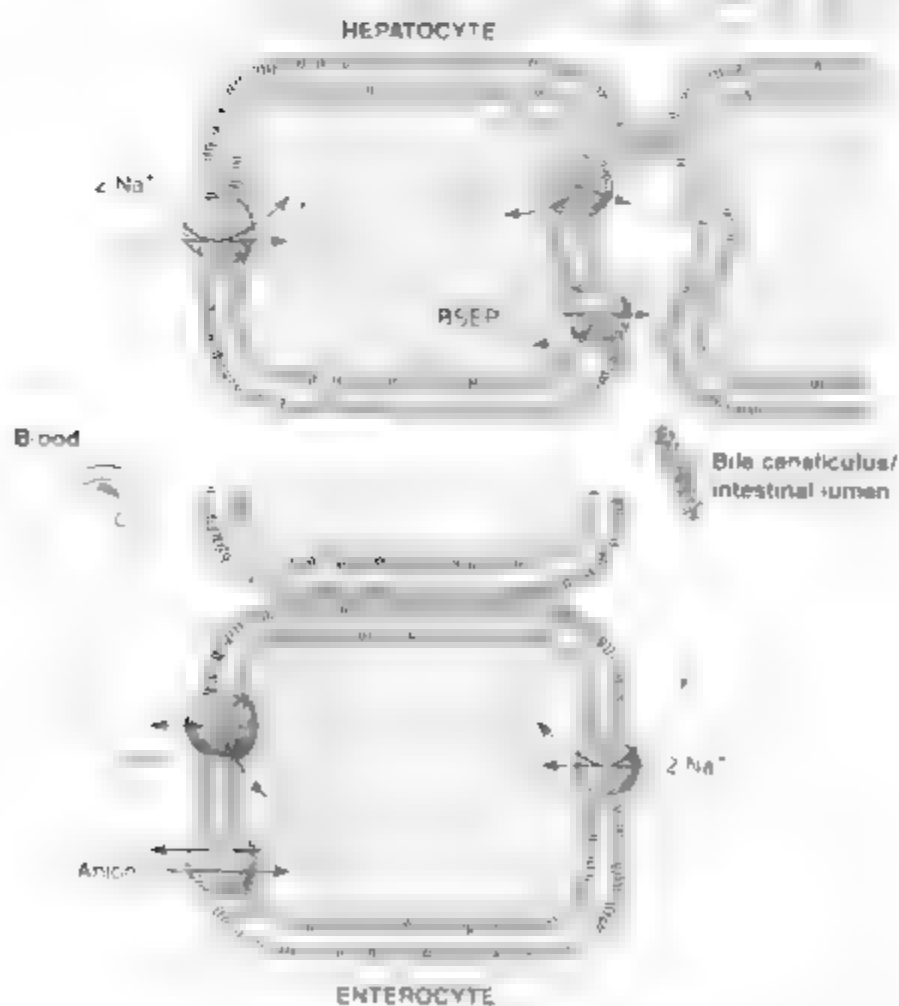
شیمی و سنتز اسیدهای صفراوی

اسیدهای صفراوی در سلول های کبدی از کدسترول سنتز شده، سپس همراه با فسفولیپیدها به داخل صفرا ترشح و در روده توسط آنزیم های باکتریایی تغییر داده می شوند. اسیدهای صفراوی اولیه ای که توسط کبد سنتز می شوند شامل اسید کولیک و اسید کنوداکسی کولیک است. اسیدهای صفراوی ثانویه - چنانچه نامی در مبحث ۱۱-۱۸ - حلقه تولید می شوند که به ترتیب شامل داکسی کولات و لینوکولات می باشند (ساختار آنها را در شکل ۴۲-۱۸ ببینید).

اسیدهای صفراوی اولیه و ثانویه توسط روده (قسمت پایینی اینتوم) به داخل خون ورید باب بازجذب، توسط سلول های کبدی برداشت و دوباره به داخل صفرا ترشح می شوند. در سلول های کبدی، اسیدهای صفراوی اولیه و همچنین ثانویه از طریق یک اتصال یروپینیدی، به گلیسین و تورین اتصال می یابند. این گلیکو و توروکونزوگها، اشکالی را تشکیل می دهد که به داخل صفرا ترشح می شوند. کونزوگاسیون برای تبدیل گروه اسیدی ضعیف کربوکسیل به یک گروه اسیدی تر و قطبی تر مهم است که یک میزان PK پایین تر دارد و در یک دامنه وسیع تر pH به صورت یونیزه می باشد (جدول ۱۲-۲۵). در مجرای روده و به واسطه هیدرولیز، کونزوگسیون تا حدودی معکوس می شود.

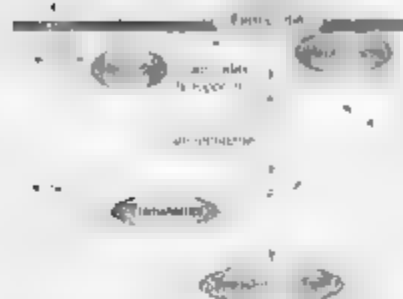


شکل ۲۵-۳۵ گردش کبدی-روده‌ای اسیدهای صفراوی.



شکل ۲۵-۳۶ انتقال‌دهنده‌هایی برای نوروکولات (TC) و فسفاتیدیل کولین (PC) طی گردش کبدی-روده‌ای.

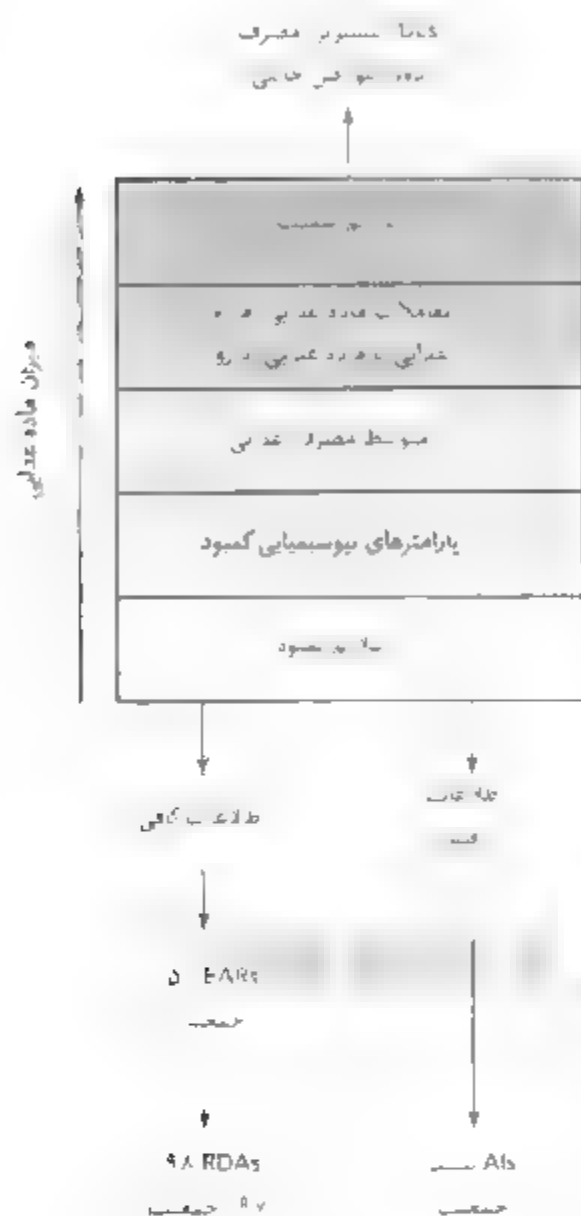
ویتامین ها و مواد معدنی: نیازها و فعالیت ها



۲۶-۱ • مقدمه ۱۴۱۰	۲۶-۱۱ • رژیم غذایی آمریکایی: واقعیت و قریب ۱۴۵۶	۲۶-۵ • ملاحظات تعدیه ای در الکلی ها ۱۴۲۹
۲۶ • ارزیابی سوء تغذیه ۱۴۱۰	۲۶-۱۲ • ارزیابی وضعیت تغذیه ای در مورد بالینی ۱۴۵۷	۲۶-۶ • چندشکلی های ژنی و باز ده اسید فولیک ۱۴۳۷
۲۶-۳ • مصرف غذایی مرجع ۱۴۱۱	۲۶-۱۳ • نوتوی ژنومیک - آینده، تعدیه ۱۴۵۸	۲۶-۷ • نیازهای تعدیه ای افراد مسن ۱۴۴۰
۲۶-۴ • ویتامین های محلول در چربی ۱۴۱۳	۲۶-۱۴ • بالینی ۱۴۵۸	۲۶-۸ • رژیم غذایی و یوکی استخوان ۱۴۴۵
۲۶-۵ • ویتامین های محلول در آب ۱۴۲۶	۲۶-۱۵ • توصیه های تغذیه ای در فیبروز کیستیک ۱۴۱۶	۲۶-۹ • سرولوبلاسمین و متابولیسم آهن ۱۴۴۹
۲۶-۶ • ویتامین های محلول در آب آزاد کننده رتبی ۱۴۲۷	۲۶-۱۶ • اوستنودیس تروپی کلبوی ۱۴۱۹	۲۶-۱۰ • هموکروماتوز ۱۴۵۱
۲۶-۷ • ویتامین های محلول در آب خوشا ۱۴۳۴	۲۶-۱۷ • ملاحظات تعدیه ای در نوردان و اطفال ۱۴۲۷	۲۶-۱۱ • آرمایش های بالینی برای کم خونی فقر آهن و هموکروماتوز ۱۴۵۲
۲۶-۸ • سایر ویتامین های محلول در آب ۱۴۳۹	۲۶-۱۸ • داروهای ضد تشنج و بارهای ویتامین ۱۴۲۸	۲۶-۱۲ • بیماری های متابولیسم مس ۱۴۵۵
۲۶-۹ • مواد معدنی اصلی ۱۴۴۳		
۲۶-۱۰ • مواد معدنی کمیاب ۱۴۴۵		

مفاهیم کلیدی

- مقادیر مصرف غذایی مرجع (DRIs) برآوردهای کمی از مصرف مواد غذایی هستند که برای طراحی و ارزیابی رژیم های غذایی مربوط به افراد سالم مورد استفاده قرار می گیرند، اغلب مرز باریکی بین کمبود و سمیت ریزمعدنی ها وجود دارد.
- ویتامین A می تواند به اشکال مختلف وجود داشته باشد و می تواند به عنوان آنتی اکسیدان، دهنده گلیکوزیل، هورمون، یا جزء ضروری چرخه بینایی عمل کند.
- علاوهر نقش در هموستاز کلسیم، ویتامین D رشد و تمایز سلولی، فرایندهای متابولیکی مهم و عملکرد ایمنی را تنظیم می کند.
- ویتامین E به اشکال متعددی وجود دارد و علاوهر نقش خود به عنوان یک آنتی اکسیدان، از طریق مسیرهای پیام رسانی ردوکس بر روی بیال - تاثیر می گذارد.
- ویتامین K برای فعالیت بیولوژیکی تعدادی از آنزیم های وابسته به کلسیم، به خصوص انواع د که در انعقاد خون و متابولیسم استخوان، ضروری است.



شکل ۱-۲۶ مقادیر مرجع مصارف غذایی، نمایش
شماره‌ای از ارتباط بین EAR (میان متوسط برآورد شده میزان
ماده غذایی برآورد شده برای رفع نیازهای ۵۰٪ یک گروه
جمعیتی)، RDA (میزان ماده غذایی توصیه شده مختار، میزان
ماده غذایی که برای رفع نیازهای ۹۸-۹۹٪ یک گروه جمعیتی
برآورد شده است)، AI (مصرف کافی میزان ماده غذایی
برآورد شده برای رفع نیاز اکثر افراد یک گروه جمعیتی)،
DR (مصرف غذایی مرجع، برحسب ماده غذایی، یا RDA یا
AI)، و بالا (میزان مصرف بالایی بین تحمل، بیشترین میزان
مصرف ماده غذایی که احتمالاً خطری برای سلامتی تقریباً
تمامی افراد یک جمعیت عمومی ندارد).

۳. دقیق‌ترین معیار ظهور علائم بالینی می‌باشد هرچند بهتر است که قبل از ظهور علائم، اقدام تدخلی انجام شود.

یک سؤال باقی می‌ماند: تفسیر ممیزی‌های غذایی^۱ و آزمون‌های بیوشیمیایی باید چگونه باشد تا نیاز به مداخله تعدیه‌ای را نشان دهند؟ ممیزی‌های غذایی به مدت شانگر معتبر از سوء تعدیه عمومی هستند، مگر اینکه متوسط خوردن یک گروه جمعیتی به میزان قابل توجهی کمتر از نیر متوسط برآورد شده^۲ (EAR) برای یک یا چند ماده غذایی باشد. هرچند، با نگاه به درصد افراد موجود در یک گروه جمعیتی که مصرف کمتر از حد مطلوب دارند، شناسایی گروه‌های جمعیتی خطر-بالا که می‌بایست به‌طور دقیق‌تری زیر نظر گرفته شوند، ممکن می‌باشد. آزمون‌های بیوشیمیایی می‌توانند به‌طور قطعی موارد تحت بالینی سوء تعدیه‌ای را شناسایی کنند که در آنها مداخله تعدیه‌ای مورد نظر می‌باشد، به سببی که حد مورد نیاز در جدول ۱^۳ آمده است. در حالی که آزمون‌های بیوشیمیایی در حد ۳-۵ درصد جمعیت عمومی وجود داشته باشند، به سبب آنکه حدود ۱۰-۱۵ درصد از روی توزیع ریز مغذی‌ها تأثیر گذاشته باشد. در ارزیابی وضعیت تعدیه‌ای، آگاهی از گروه‌های جمعیتی در خطر، قابل اعتمادترین آزمون‌های بیوشیمیایی برای پایش وضعیت تعدیه‌ای و علائم کمبود مهم می‌باشد.

۳-۲۶ • میزان مصرف غذایی مرجع

مقادیر مصرف غذایی مرجع^۲ (DRIs) برآوردهای کمی مورد استفاده برای طراحی و ارزیابی رژیم‌های غذایی جهت افراد سالم می‌باشد که برحسب ماده معدنی، به صورت RDAs یا AIs مورد اشاره قرار می‌گیرند (شکل ۱-۲۶). در ارزیابی استانداردهای کمی برای مصرف مواد غذایی، هبست غذا و تغذیه انجمن پژوهش ملی^۳ میزان مواد غذایی و اجزاء غذا مورد نیاز برای پیشگیری از بیماری‌های کمبود و، در جایی که اطلاعات قطعی هستند، برای تسریع سلامت مطلوب، را در نظر گرفته است. اولین مرحله تعیین نیاز متوسط برآورده شده (EAR) می‌باشد که حدود میزان ماده غذایی برآورده شده برای رفع نیاز غذایی بیمی از افراد سالم یک گروه سنی و جنسی است. میزان مواد غذایی توصیه شده مجاز^۴ (RDA) معمولاً دو انحراف معیار بالاتر از EAR تنظیم شده و اشاره به میزان

1. Dietary glycols

4. Food and Nutrition Board of the National Research Council, I

2 Estimated Average Requirement

⁵ Recommended Dietary Allowance.

3 Dietary Reference Intakes

مصرف غذایی دارد که برای رفع نیاز غذایی تقریباً تمامی (۹۷-۹۹٪) افراد سالم یک گروه مورد نیاز می‌باشد. در صورتی که یک ماده غذایی ضروری باشد، ولی اطلاعات تجربی برای تعیین EAR کافی نباشد، از مصرف کافی^۱ (AI) به جای RDA استفاده می‌شود. معتقدند AI نیاز تمامی افراد یک گروه را برطرف می‌کند، ولی عدم اطمینان مربوط به اطلاعات، مانع از آن می‌شود که بتوان با اطمینان درصد افرادی را مشخص نمود که با این مصرف تحت پوشش قرار می‌گیرند. اغلب AIs براساس برآورد میزان مصرف ماده غذایی توسط گروهی از افراد می‌باشد. برای مثال، AIs اطفال کم سن اغلب براساس متوسط مصرف غذایی روزانه‌ای می‌باشد که توسط شیر انسان بزرگسالان در دوره کامل که منحصراً از شیر مادر تغذیه می‌کنند، تأمین می‌گردد. بالاخره، هیئت غذا و تغذیه یک میزان مصرف بالای قابل تحمل^۲ (UL) را برای اکثر مغذی‌ها تنظیم می‌کند. UL به صورت بالاترین سطح مصرف غذایی روزانه تعریف می‌شود که احتمالاً خطر ایجاد عوارض حاد را در تقریباً تمامی افراد موجود در جمعیت عمومی ندارد. AIs، RDAs و ULs برای استفاده در طراحی و ارزیابی رژیم‌های غذایی افراد ارائه شده‌اند. ارائه EAR برای استفاده در تنظیم اهداف مرتبط با مصرف غذایی و ارزیابی شیوع مصرف ناکافی در یک گروه جمعیتی می‌باشد.

در مورد مواد غذایی که همراه با بیماری‌های کمبودی قابل توجه هستند، برای مثال ویتامین C و اسکورب، پس تعیین مقدار مناسب ساده می‌باشد. در مورد دیگری عنصر شیباع بافتی یا محاسبات حاصل از مطالعات حیوانی، لازم است از معیارهای غیرمستقیم تر استفاده شود. هیئت غذا و تغذیه به‌طور طبیعی هر ۶ تا ۱۰ سال اطلاعات موجود را مورد ارزیابی قرار داده و توصیه‌هایی خود را به روز می‌کند.

DRI یک راهنمای عمومی خوب در ارزیابی کمابست غذایی یک فرد می‌باشد. هرچند، DRI محدودیت‌هایی را دارد.

۱. DRI برای رفع نیاز افراد سالم طراحی شده‌اند و نیازهای خاص حاصل از عصبیت،

بامسحاری‌های متابولیکی یا بیماری‌های مزمن را مورد توجه قرار نمی‌دهد.

۲. از آنجایی که شناخت حاصر ما از نیازهای تغذیه‌ای ناقص است، ممکن است

نیازهای تغذیه‌ای ناشناخته‌ای وجود داشته باشند. برای رفع این -رها -ها،

DRI از یک انتخاب متنوع مواد غذایی ممکن استفاده کند. هیچ غذایی

کامل در نظر گرفته شود، حتی اگر DRI تمامی مواد غذایی شناخته‌شده را برطرف

کند. این موضوع، به‌خصوص به دلیل غنی سازی مواد غذایی که در غیر این صورت

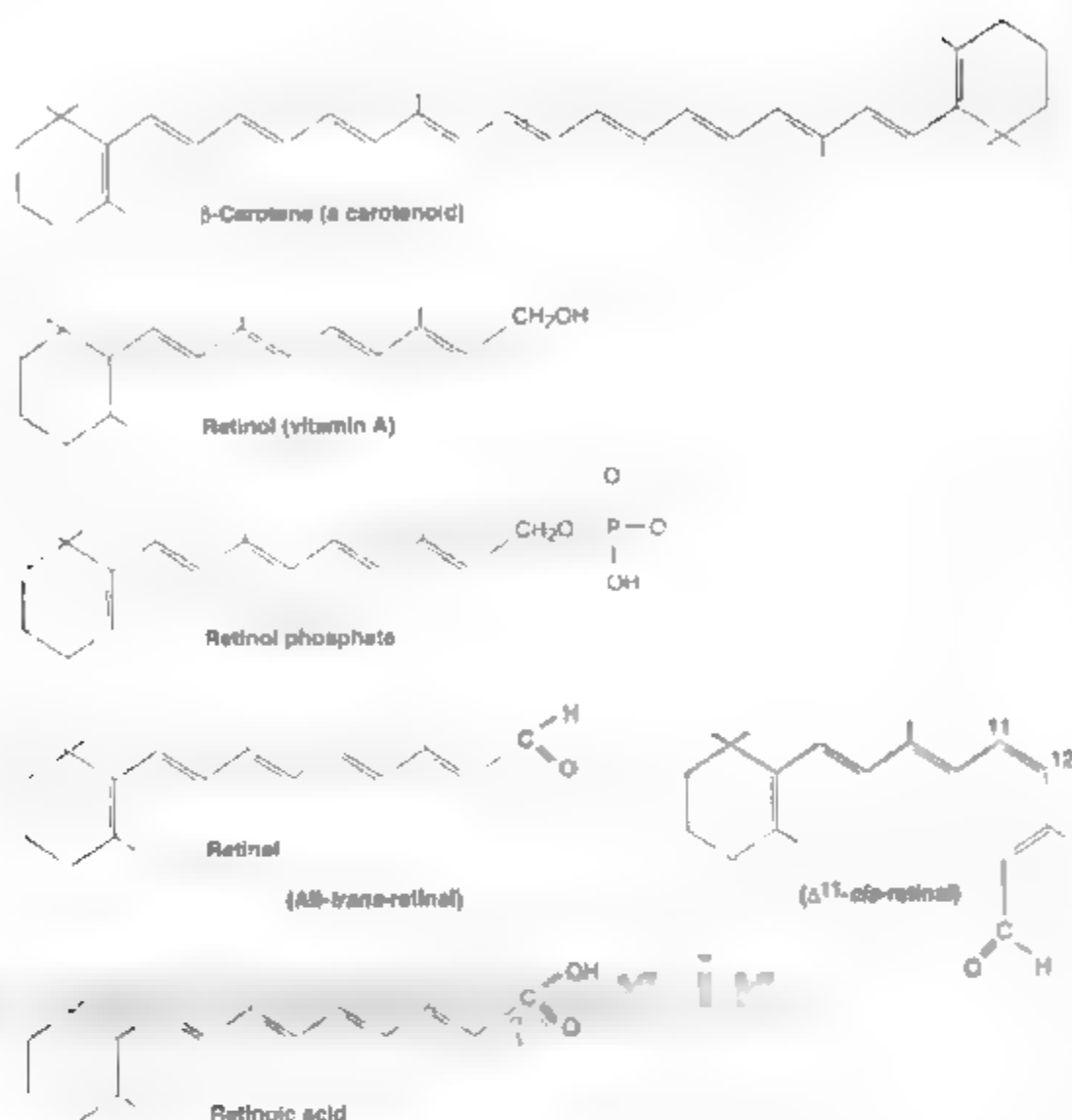
ارزش غذایی پایینی دارند، مهم می‌باشد.

۳ همان‌طور که اخیراً فرموله شده است، DRI ممکن است میزان مطلوب هر ماده

غذایی را تعریف نکند، زیرا تعریف مقادیر مطلوب مشکل می‌باشد. از آنجایی که

1 Adequate intake

2 Tolerable Upper Intake Level



شکل ۲-۲۶ ساختمان ویتامین A و ترکیبات وابسته

اطلاعات نشان می‌دهند که مصرف مطلوب برای رژیم‌های ممکن است موجب کاهش بیماری قلبی و خطر سرطان شود، اخیراً DRIs این مواد مغذی قدری افزایش یافته است؛ هرچند برخی کارشناسان احساس می‌کنند که DRIs رایج ممکن است برای تسریع سلامت مطلوب کافی باشد.

۲۶-۴ • ویتامین‌های محلول در چربی

ویتامین A از کارتنوئیدهای گیاهی مشتق می‌شود

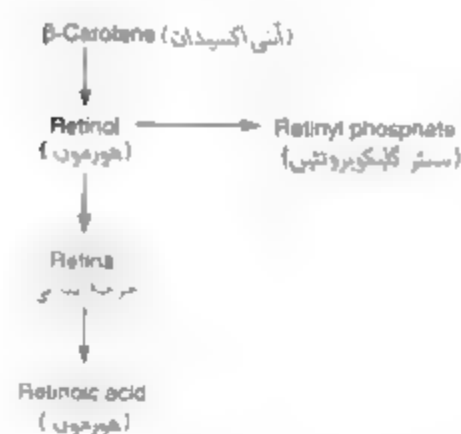
اشکال فعال ویتامین A شامل رتینول، رتینال (رتینال‌دئید) و اسید رتینونیک هستند. پیش-سازهای اینها، تحت عنوان کارتنوئیدها، توسط گیاهان سنتز می‌شوند (شکل ۲-۲۶) که برخی از آنها به رتینول تجزیه و در کبد به صورت پالمیتات رتینول ذخیره می‌گردند. جگر، زرده تخم مرغ و شیر کامل منابع خوبی برای رتینول هستند. سبزیجات سبز تیره و زرد عموماً منابع خوبی از کارتنوئیدها هستند. تبدیل کارتنوئیدها به رتینول تقریباً ۱۰۰٪ می‌باشد، به

طوری که قدرت ویتامین A مواد غذایی مختلف برحسب میلی گرم در روز معدل فعالیت رتینول بیان می شود (RAE ۱ برابر ۱ μg رتینول، ۱۲ μg β-کاروتن و ۲۴ μg α-کاروتن). β-کریپتوکسنتین می باشد. در سبدهای صیفی و میوه A در رزم غذایی ماکبی است، زیرا می تواند به رتینول شکسته شده و به سایر متابولیت های ویتامین A در بدن تبدیل گردد (شکل ۲-۲۶). همچنین کارتنوئیدها به عنوان آنتی اکسیدان عمل می کنند، هرچند ممکن است فعالیت های متابولیکی دیگری را نیز داشته باشند.

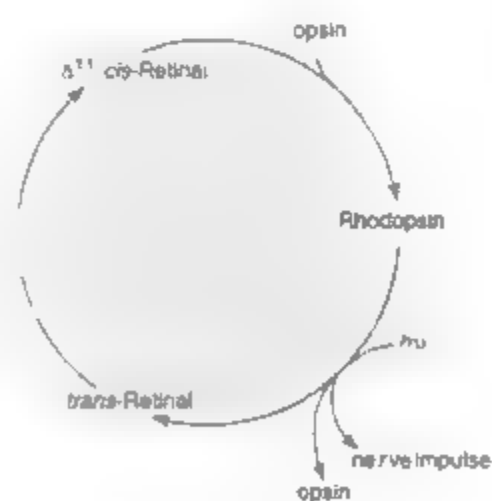
طی سال های اخیر است بیوشیمی ویتامین A به خوبی شناخته شده است (شکل ۲۶-۳). β-کاروتن و برخی کارتنوئیدهای دیگر نقش مهمی را به عنوان آنتی اکسیدان بازی می کنند. در فشارهای پایین اکسیژن که در بدن وجود دارد، β-کاروتن یک آنتی اکسیدان بسیار مؤثر است و ممکن است خطر سرطان هایی را کاهش دهد که توسط رادیکال های آزاد سبب می شود. هدی برای سبب می گردد. مصداق پیدمبولژیکی مطرح می شود که β-کاروتن غذایی کافی ممکن است در کاهش خطر سرطان ریه، به خصوص در افراد سیگاری، مهم باشد. هرچند، β-کاروتن مکمل هیچ نوع سود قابل جستجویی را به وجود نیاورده و در چندین مطالعه آینده نگر چندمرکزی، ممکن است حتی سبب افزایش خطر سرطان در افراد سیگاری شده باشد. این موضوع خطر توصیه های غذایی در مطالعات پیدمبولژیکی تنها و نشان می دهد.

رتینول به رتینل سمات تبدیل می شود که به بعد می رسد. به عنوان یک دهده کننده رتینول در سنتز برخی گلیکوپروتئین ها و موکوپولی ساکاریدها شرکت می کند که این عمل بسیار شبیه عمل دولیکول فسفات (ص ۸۹۲) می باشد. این فعالیت برای ستر گلیکوپروتئین هایی لازم است که خود برای تنظیم رشد طبیعی و ترشح موکوس لازم است. اسید رتینونیک به گیرنده های اسید رتینونیک (RARs) و گیرنده های رتینوئید (RXRs) متصل می شود. سپس کمپلکس حاصل با اتصال به DNA ستر پروتئین های درگیر در تنظیم رشد و تمایز سلولی را تعدیل می کند. لذا آن را می توان همانند یک هورمون استروئیدی در تنظیم رشد و تمایز در نظر گرفت.

به شکل ۱۱-Δ-سیس-رتینال، ویتامین A به صورت برگشت پذیر به پروتئین هدی سیدی (آپسین ها) اتصال می یابد. وقتی نور به شبکیه برخورد می کند، چندین تغییر بیوشیمیایی پیچیده رخ داده که نتیجه آن تولید یک موج عصبی، تبدیل ۱۱-سیس-رتینال به همه-ترانس-رتینال، و حذف پروتئین سیدی می باشد (ص ۱۲۷۷). برای تولید مجدد رنگدانه های بینایی وظیفه دار، نیاز به ایزومریزاسیون همه-ترانس به شکل ۱۱-Δ-سیس است (شکل ۲۶-۴). علاوه بر نقش مستقیم ویتامین A در چرخه بیایی، مطالعات بالینی مطرح می کنند که کارتنوئیدهای پوست و رتینوئیدهای چشم در بهبود عملکرد عصبانی که کاهش می دهد. براساس شناختی که از مکانیسم های عمل ویتامین A وجود دارد، اثرات بیولوژیکی



شکل ۲۶ ۳ متابولیسم و عملکرد ویتامین A



شکل ۲۶ ۴ نقش ویتامین A در بینایی

آن را می‌توان به راحتی درک نمود. برای مثال، رتینیل فسفات برای سنتز گلیکوپروتئین‌ها (یک جزء مهم موکوس) لازم می‌باشد و کمبود ترشح موکوس منجر به خشکی بافت‌های اپی تلیالی می‌شود. رتینول و یا اسید رتینونیک ستر کراتین را کاهش می‌دهند و سنتز زیادی کراتین سبب می‌شود تا سطح اپی تلیوم طبیعی نرم و مرطوب به یک سطح کراتینه شاخی تبدیل گردد. لذا ویتامین A برای حفظ بافت اپی تلیال سالم لازم است. به علاوه، رسوب و رسوب سد، سد، سد برای سنتز ترانسفرین به عنوان پروتئین تبدیلی هم لازم می‌باشد. کمبود آهن می‌تواند منجر به کم‌خونی و اختلال در انتقال آهن شود.

حیواناتی که دچار کمبود ویتامین A می‌باشند، حساسیت بیشتری نسبت به عفونت و سرطان دارند. کاهش مقاومت به عفونت ممکن است ناشی از کراتینیراسیون سلول‌های مخاطی پوشاننده مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری-تناسلی باشد. به راحتی در داخل عشاء‌های مخاطی تولید شکاف شده که امکان ورود میکروارگانیسم‌ها را فراهم می‌سازد. کمبود ویتامین A همچنین ممکن است سبب اختلال در سیستم ایمنی شود اثر حفاظتی ویتامین A در برابر بیماری از اشکال سرطان‌ها ممکن است نتیجه پتانسیل آنتی اکسیدانی کارتنوئیدها و اثرات رتینول و اسید رتینونیک در تنظیم رشد سلول باشد.

از آنجایی که ویتامین A در کبد ذخیره می‌شود، کمبود آن بعد از مصرف ناکافی به مدت مدتی می‌تواند حاصل شود. کمبود حاد، به عنوان A با هیپرکیریر فیکوس^۱، یک بیماری خفیه حاد ناشی از سوء تغذیه در کودکان، که حوی^۲ از نظر بیوشیمیایی معاد کم‌خونی فقر آهن، ولی با وجود مصرف کافی آهن، و حساسیت به عفونت و سرطان مشخص می‌شود. کوری شبانه یک علامت ابتدایی کمبود است. کمبود شدید منجر به کراتینیراسیون پیشرفته قرینه، در پیشرفته‌ترین مراحل خود تحت عنوان گزروفتمالی^۱، می‌شود. عفونت معمولاً وجود دارد که منجر به خونریزی چشم و کوری دائمی می‌شود.

در مورد اکثر افراد (به غیر از آنهایی که جگر می‌خورند)، سبزیجات سبز تیره و زرد مهمرب سبب سبب ویتامین A هستند. متأسفانه این غذاها اغلب در رژیم غذایی آمریکایی وجود ندارند. ممبرهای های غذایی^۱ نشان می‌دهد که ۶۰-۴۰٪ جمعیت کمتر از دو سوم RDA مربوط به ویتامین A را مصرف می‌کنند. علائم بالینی کمبود ویتامین A در جمعیت عمومی نادر است، ولی در موارد وجود آسیب کبدی شدید یا بیماری‌های همراه با سوء جذب چربی، نسبتاً شایع می‌باشند (ارتباط بالینی ۱-۲۶).

ویتامین A در کبد انباشته می‌شود. مصرف مازاد طی مدت‌های طولانی می‌تواند سمی باشد. دوره‌های ۵۰,۰۰۰-۲۵,۰۰۰ میکروگرم^۲ در روز ویتامین A طی چندین ماه یا چندین سال می‌تواند برای تمامی کودکان و بالغین سمی باشد. علائم معمول شامل درد استخوانی، درماتیت فلسی، بزرگی کبد و طحال، تهوع و اسهال می‌باشند. با خوردن غذاهای طبیعی،

1 Xerophthalmia

2 Dietary surveys

۳. در کتاب اصلی، گرم آورده شده است. مترجم

سنتز ویتامین D نیاز به نور خورشید دارد

از نظر تکنیکی، ویتامین D را می‌بایست به عنوان یک پیش-هورمون و نه یک ویتامین در نظر گرفت. کله‌کلسیفرول (D_3) در نتیجه تابش UV به ۷-دهیدروکلسترول تولید می‌شود (بحث سنتز ویتامین D را در صفحه ۹۶۷ ببینید). لذا تا زمانی که بدن در معرض نور خورشید کافی قرار دارد، هیچ نیاز غذایی به ویتامین D وجود ندارد و یا این نیاز کم است. بهترین منابع غذایی اصلی ویتامین D_3 شامل ماهی آب شور (به خصوص قزل‌آلا^۱، ساردین^۲ و شاه‌ماهی^۳)، جگر، و زرده تخم مرغ می‌باشند. شیر، کره و غذاهای دیگر معمولاً با ارگوکلسیفرول (D_2) غنی‌سازی می‌شوند که خود حاصل تابش ارگوسترول مخمري می‌باشد (شکل ۵-۲۶). قدرت ویتامین D برحسب میکروگرم کله‌کلسیفرول اندازه‌گیری می‌شود ($1 \mu g$ کله‌کلسیفرول یا ارگوکلسیفرول برابر $40 IU$). بحث‌های جدیدی پیرامون برابری قدرت بیولوژیکی رگوکلسیفرول با کله‌کلسیفرول وجود دارد، ولی هنوز این بحث‌ها حل نشده‌اند.

کله‌کلسیفرول و ارگوکلسیفرول، هر دو، در کبد متابولیزه می‌شوند که محل تولید ۲۵-هیدروکسی کله‌کلسیفرول [$25-(OH)D$] است (شکل ۵-۲۶). این ترکیب مشتق اصلی ویتامین D در گردش خون می‌باشد و توسط ۲۵-هیدروکسی ویتامین D $1,25-(OH)_2D$ - هیدروکسیلاز به شکل فعال ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی کله‌کلسیفرول (کلسی‌تریول) تبدیل می‌شود. شکل (۵-۲۶). معتقدند که این واکنش، متمرکزاً در لوله‌های پیچیده بزرگ کلیه انجام می‌شود (ارتباط بالینی ۲-۲۶). به نظر می‌رسد که کلیه منبع اصلی $1,25-(OH)_2D$ - دی‌هیدروکسی کله‌کلسیفرول [$1,25-(OH)_2D$] موجود در خون است. هر چند، هم اکنون مشخص شده است که بسیاری از بافت‌ها، شامل کولون، پروستات، پستان، معز، سلول‌های β پانکراس، سلول‌های عضله صاف عروق و ماکروفاژها نیز قادر به تولید $1,25-(OH)_2D$ هستند. این سلول‌ها همچنین حاوی گیرنده ویتامین D هستند و $1,25-(OH)_2D$ تولیدی توسط آنها به طریق پاراکرین عمل نمود و نقشی در میزان $1,25-(OH)_2D$ موجود در گردش خون ندارد و یا این نقش کم می‌باشد.

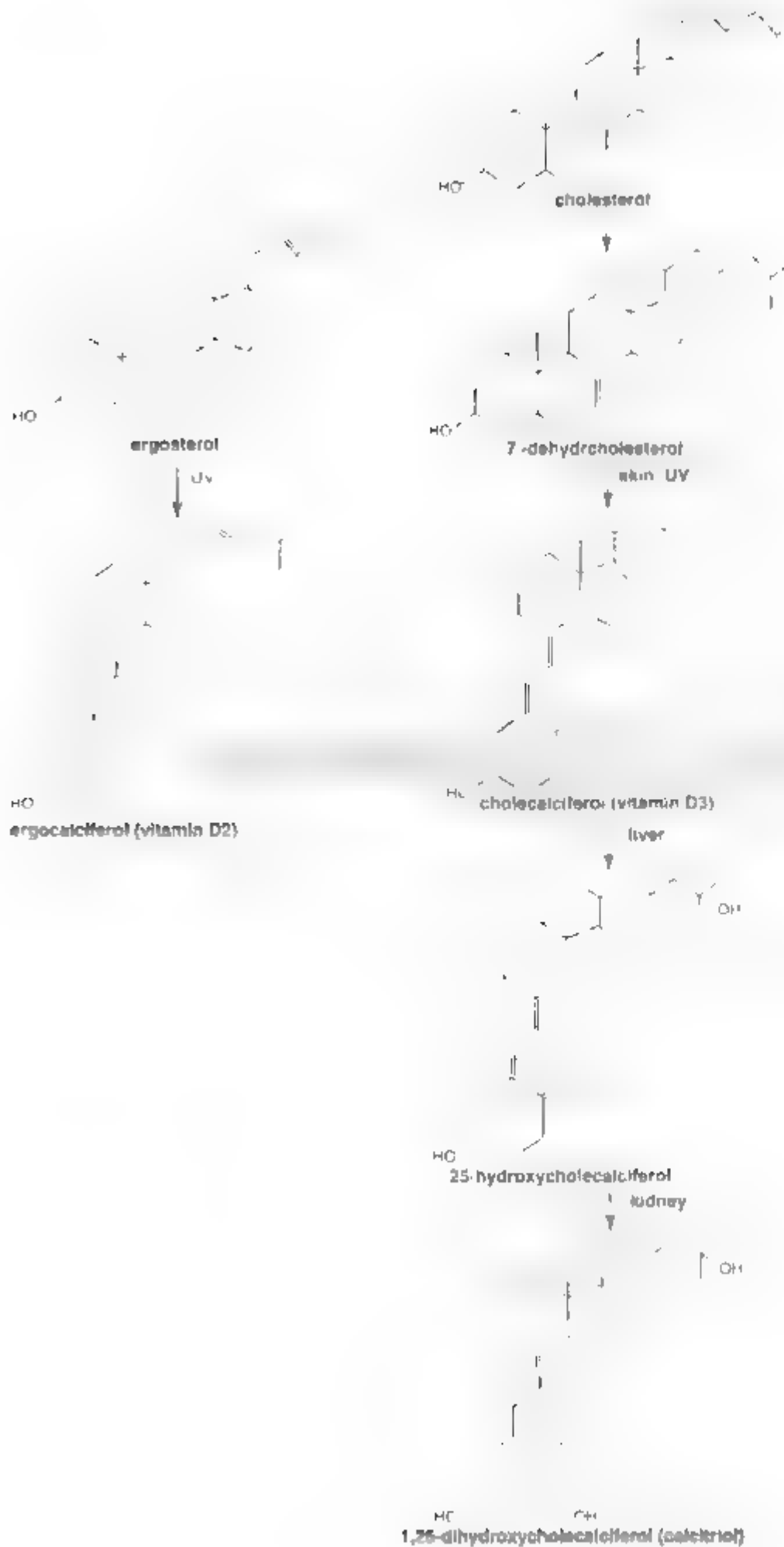
آن چیزی که مرسوم می‌باشد این است که معتقدند کلسیم اساساً در حفظ هومئوستاز کلسیم نقش دارد. وقتی میزان کلسیم پایین است، تولید $1,25-(OH)_2D$ توسط کلیه و - بافت و هماهنگ با هورمون پارابروندی (PTH) عمل می‌کند که از همه - بافت - به کلسیم پایین خون تولید می‌شود. مقادیر بالای PTH تولید $1,25-(OH)_2D$ را تحریک می‌کند، در حالی که مقادیر پایین PTH سبب تولید $1,25-(OH)_2D$ و ۲۴ توسط کلیه می‌شود. $1,25-(OH)_2D$ همانند یک هورمون استروئیدی شاخص در سلول‌های مخاطی روده عمل نموده و در این محل منجر به سنتز یک پروتئین انتقالی کلسیم، TRPV5، و یک پروتئین اتصالی کلسیم، کالیندین^۴، می‌شود که هر دو برای انتقال کلسیم لازم هستند. در استخوان،

1 Salmon

2 Sardine

3 Herring

4 Calbindin



اوستئودیستروفی کلیوی

در نارسایی کلیوی مرص یک رنجیر پیچیده حوادث منتهی به اوستئودیستروفی کلیوی می‌شود. نارسایی کلیوی منجر به نابرمی در تولید $1,25-(OH)_2D$ شده و در نتیجه کلسیم استخوانی به تهدید مسخ مهم کلسیم سرمی تبدیل می‌گردد. در مراحل بعدی، به واسطه احساس کلیوی فسفات و هیپرفسفاتمی حاصل، وضعیت پیچیده‌تر می‌شود. مقادیر فسفات سرمی اغلب انقدر بالا می‌باشد که سبب کلسیفیکاسیون متاستاتیک (یعنی کلسیفیکاسیون بافت نرم) می‌شود که همراه با کاهش بیشتر میزان کلسیم سرمی می‌باشد (اصریب حلالیت فسفات کلسیم در سرم بسیار پایین است و میزان سرمی ناآذی یک جره لزوماً سبب کاهش غلظت دیگری می‌شود). هیپرفسفاتمی و هیپوکلسمی ترشح هورمون پاراتیروئید را تحریک می‌کند که سرعت از دست رفتن استخوان را بیشتر افزایش می‌دهد. نتیجه از دست رفتن استخوان و کلسیفیکاسیون متاستاتیک می‌باشد. تحویر دوره‌های بالای ویتامین D یا متابولیت‌های فعال آن کافی نخواهد بود، زیرا ترکیب هیپرفسفاتمی و هیپوکلسمی تنها منجر به کلسیفیکاسیون متاستاتیک وسیع‌تر خواهد شد. خصوصاً در موارد کلسیم سرمی پایین، ریه‌های عذسی - این عارضه - دیده می‌شود. در این بیماری، عارضه‌ها با داروهای کلسیم و فسفات فسفات باشد. کاهش فسفات باعث می‌شود که فسفات عذایی به میزان کافی مشکل است، زیرا فسفات عذایی به میزان کافی فسفات - در این مورد، ریه‌های

گیاهی انتخاب بهتری نسبت به پروتئین‌های حیوانی هستند، زیرا بخش قابل توجهی از فسفات موجود در پروتئین‌های گیاهی به شکل فیتات‌ها می‌باشد که برای جذب در دسترس قرار ندارند. اجتناب از غذاهای پرآش - شده، سریع و راحت مهم است، زیرا به این غذاها فسفات نیز افزوده می‌شود. برای مثال، اغلب به گوشت‌های پرآش شده فسفات سدیم اضافه می‌شود تا مانع خشکی گوشت شود. به دلیل مشکل بودن رسیدن به محدودیت کافی فسفات در رژیم عذایی، اغلب از اتصال یبده‌های فسفات برای جلوگیری از دسترسی به فسفات عذایی برای جذب آن استفاده می‌شود. در حال حاضر بیشتر از استات کلسیم و یک پلیمر کاتیونی به نام سولامر هیدروکلراید به عنوان اتصال‌یابنده فسفات استفاده می‌شود. تجویر خوراکی $1,25-(OH)_2D$ برای جذب مخاطی مؤثر است، ولی به میزان قابل توجهی وارد گردش خون سیستمیک نمی‌شود. لذا در موارد شدید هیپوپاراتیروئیدسم، ممکن است نیاز به تجویر داخل وریدی $1,25-(OH)_2D$ باشد. تحقیقات با استفاده از عوامل مقصد کلسیم در حال انجام است به گونه‌ای که به جذب کلسیم موجود در غذاها - به عنوان عارضه - تسهیل شود. در این مورد، ریه‌های

1 Sevelamer hydrochloride

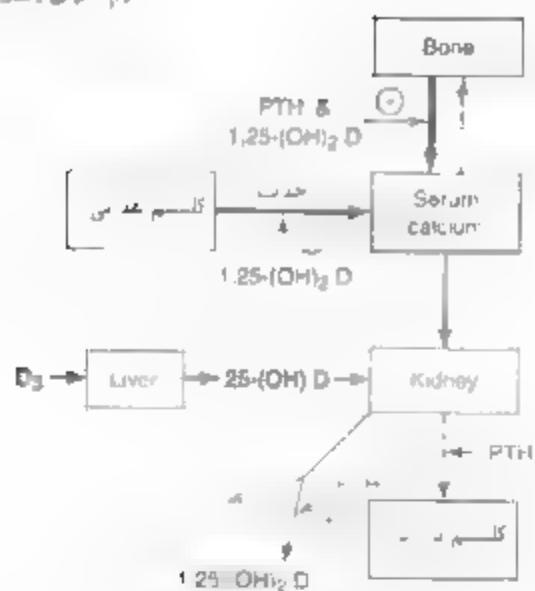
$1,25-(OH)_2D$ و PTH به‌طور سیرزستیک از طریق تحریک تولید و فعالیت استوبلاست، سبب افزایش جذب مجدد^۱ (برداشت مواد معدنی یا دیمینرالیزاسیون^۲) می‌شوند. بالاخره، PTH و $1,25-(OH)_2D$ از طریق تحریک بار جذب کلسیم در توبول‌های دیستال کلیه، از دفع دفع کلیوی کلسیم جلوگیری می‌کند. معتقدند $24,25-(OH)_2D$ غیرفعال است، هرچند مطالعات اخیر بر روی موش‌های خانگی ناتوان شده^۳ فاقد فعالیت ابریم ۲۴-هیدروکسیلاز نشان می‌دهد که $24,25-(OH)_2D$ یک نقش اساسی در متابولیسم استخوان دارد که به خوبی مشخص نشده است. گسی توین زمانی تولید می‌شود که میزان کلسیم سرم بالا (معمولاً بعد از خوردن غذا) باشد؛ این هورمون از طریق مهار جذب مجدد استخوانی و تحریک دفع کلیوی کلسیم، میزان کلسیم سرم را پایین می‌آورد. شکل ۶-۲۶ پاسخ متابولیسم کلسیم به چندین حالت فیزیولوژیکی مختلف را خلاصه کرده است. پاسخ به عارضه‌های کلسیم سرم بالا، PTH و $1,25-(OH)_2D$ مشخص

1 Resorption

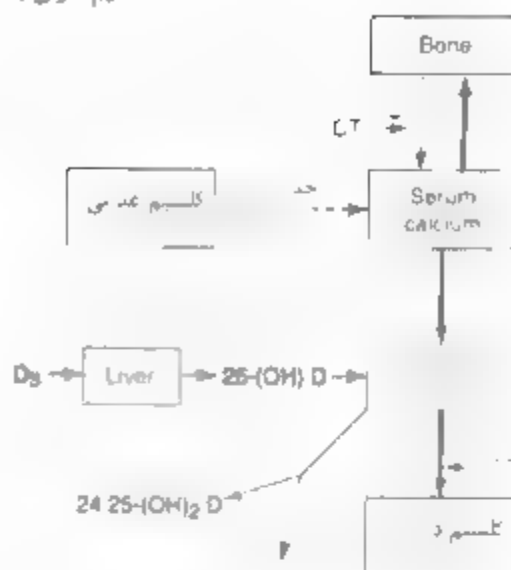
2 Demineralization

3. knockout mice

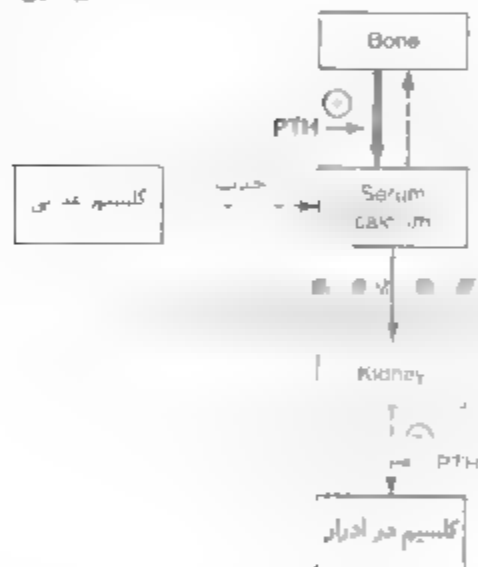
کلسیم سرمی پائین (a)



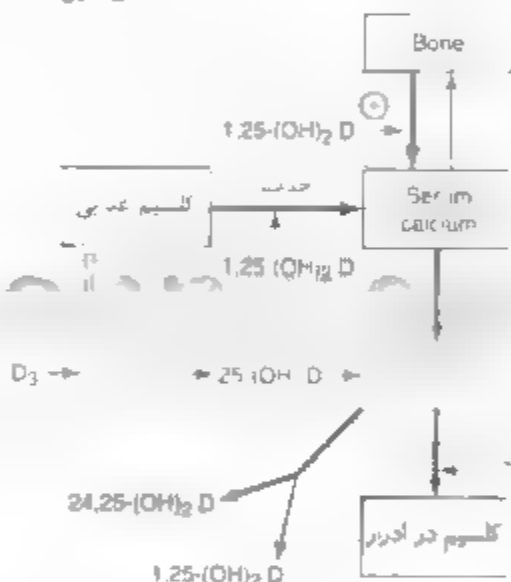
کلسیم سرمی بالا (b)



ویتامین D پائین (c)



ویتامین D بالا (d)



شکل ۶-۲۶ ویتامین D و هورمون استاز کلسیم. مسیرهای غالب متابولیسم کلسیم تحت چند حالت متابولیکی مختلف با پیکان‌های ضخیم نشان داده شده‌اند. اثر هورمون‌های مختلف با پیکان‌های نازک برای تحریک و پیکان‌های آبی برای سرکوب نشان داده شده‌اند. PTH، هورمون پارائیروئید، CT، کلسی‌تونین، D، کلسیفرول، 25-(OH)D، ۲۵-هیدروکسی کلسیفرول، ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی کلسیفرول، و 24,25-(OH)2D، ۲۴،۲۵-هیدروکسی کلسیفرول

می‌شود که نتیجه آن افزایش جذب کلسیم از روده و جذب مجدد استخوانی و مهار دفع کلسیم می‌باشد. شکل ۶-۲۶، مقادیر بالای کلسیم سرمی مانع تولید PTH می‌شود. مقادیر پایین PTH منجر به تبدیل 25-(OH)D به 24,25-(OH)2D، به جای 1,25-(OH)2D می‌شود. در عیاب PTH و 1,25-(OH)2D، جذب مجدد استخوانی مهار شده و دفع کلسیم افزایش می‌یابد. مقادیر کلسیم سرمی بالا همچنین منجر به تحریک تولید کلسی‌تونین می‌شود که به مهار جذب مجدد استخوانی و افزایش دفع کلسیم کمک می‌کند. بالاخره،

مقادیر بالای کلسیم و فسفات سرمی سبب افزایش رسوب مواد معدنی (مینرالیزاسیون^۱) استخوانی می‌گردد (شکل ۶b-۲۶). بر همین اساس، استخوان مخزن بزرگ و مهمی از کلسیم و فسفات مورد نیاز برای حفظ هومئوستاز مقادیر سرمی است. وقتی ویتامین D و کلسیم غذایی کافی هستند، برداشت خالص کلسیم از استخوان رخ نمی‌دهد. هرچند، وقتی میزان کلسیم غذایی پایین است، PTH و $1,25-(OH)_2D$ سبب دیمیرالیزاسیون خالص استخوان شده تا میزان طبیعی کلسیم سرم حفظ شود. کمبود ویتامین D همچنین سبب دیمیرالیزاسیون خالص استخوانی به واسطه افزایش PTH می‌شود (شکل ۶c-۲۶). شایع‌ترین علائم شناخته‌شده کمبود ویتامین D شامل راشیتیسم^۲ در کودکان کم سن و استئومالاسی^۳ در بزرگسالان است. راشیتیسم با تداوم تولید ماتریکس استئوید^۴ و غضروف مشخص می‌شود که به شکل نامناسبی مینرالیزه شده‌اند و در نتیجه استخوان‌های نرم و انعطاف‌پذیر به وجود می‌آیند. در بالغین، دیمیرالیزاسیون استخوانی که از قبل تولید شده است، سبب نرم‌تر شدن و حساسیت بیشتر به شکستگی آن می‌شود. استئومالاسی را به راحتی می‌توان از استئوپوروز (پوکی استخوان)^۵ تمایز داد که شایع‌تر است، زیرا ماتریکس استئوید در استخوان سالم و در استئوپوروز غیرطبیعی است. به دلیل غنی‌سازی محصولات لسی با ویتامین D، راشیتیسم و استئومالاسی بسیار نادر هستند و در اکثر مواقع این حالات در گروه‌های کم درآمد، افراد مسن^۶ (که اغلب حداقل تماس با نور را نیز دارند)، گیاه‌خواران مصدوم^۷ خصوصاً در صورتی که رژیم غذایی آنها کلسیم، فسفات و ویتامین D داشته باشد، و الکلی‌های مزمن مشاهده می‌گردند.

با این وجود می‌دانیم که ویتامین D در فعالیت‌هایی بیش از تنظیم هومئوستاز کلسیم نقش دارد. گیرنده‌های $1,25-(OH)_2D$ در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد و اکثر این بافت‌ها می‌توانند $1,25-(OH)_2D$ را به طریق پاراکرین از $25-(OH)D$ تولید کنند. هم‌اکنون به نظر می‌رسد که ویتامین D نقش مهمی را همچنین در تنظیم تکثیر سلولی، عملکرد سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، ترشح انسولین توسط سلول‌های β پانکراس، تنظیم فشار خون و عملکرد طبیعی عصبی-عضلانی بازی می‌کند. تحقیقات اخیر مطرح می‌کنند که مصرف ناکافی ویتامین D ممکن است خطر برخی انواع سرطان‌ها (به خصوص پستان، کولون، و پروستات)، فشار خون بالا، و بیماری‌های خودایمنی (به خصوص مولتیپل اسکلروز، آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و دیابت نوع II) را افزایش دهد.

به دلیل اینکه بسیاری از فواید $1,25-(OH)_2D$ و $25-(OH)D$ بر مبنای هم‌انگونی مقادیر سرمی ویتامین $25-(OH)D$ به عنوان بهترین شاخص کمبود ویتامین D در نظر گرفته می‌شود جدول ۲۶-۱ در جدول حاضر، اثر مشخص کمبود ویتامین D به صورت مقادیر $25-(OH)D$ بر بزرگسالان، بزرگسالان، بزرگسالان و بزرگسالان در مقادیر $25-(OH)D$ ۲۹ ng/ml و ۲۱ ng/ml و بزرگسالان و بزرگسالان در مقادیر

جدول ۱-۲۶ • مقادیر سرمی توصیه‌شده ۲۵-هیدروکسی ویتامین D

مقادیر سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D	
۱۵۰ ng/ml	مسن
۱۰۰ ng/ml	بزرگسالان
۳۰ ng/ml	کودکان
۱۵۰ ng/ml	بزرگسالان
۲۱-۲۹ ng/ml	بزرگسالان
۲۰ ng/ml	بزرگسالان
۲۰ ng/ml	بزرگسالان

1 Mineralization

2 Rickets

3 Osteomalacia

4 Steroid matrix

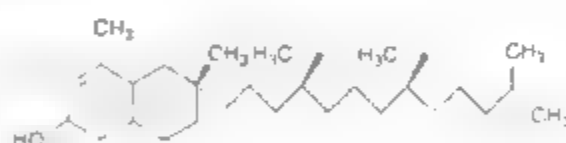
5 Osteoporosis

$25-(OH)D$ برابر یا بیش از 30 ng/ml تعریف می‌کنند. براساس این استانداردها، درصد بزرگی از مردمان آمریکای شمالی و اروپا دچار کمبود ویتامین D هستند و توجه به توصیه‌های مربوط به افزایش RDI ویتامین D رو به افزایش است. RDI را به این ترتیب بیان می‌کنند: 200 IU ($5 \mu\text{g}$ در روز) تا 50 سالگی، 400 IU ($10 \mu\text{g}$ در روز) از 51 تا 70 سالگی، 600 IU ($15 \mu\text{g}$ در روز) در سنین بالای 71 سالگی می‌باشد. هم‌اکنون بسیاری از متخصصین برای کودکان و بالغینی که تماس کافی با نور خورشید را ندارند، افزایش RDI تا حداقل $800-1000 \text{ IU}$ ($20-25 \mu\text{g}$ در روز) را توصیه می‌کنند. کمبود ویتامین D همچنین می‌تواند در نتیجه سوء جذب چربی یا بیماری کبدی و کلیوی شدید حاصل شود (ارتباطات بالینی ۱-۲۶ و ۲-۲۶ را ببینید). به علاوه برخی داروها با متابولیسم ویتامین D تداخل می‌کنند. برای مثال، کورتیکواستروئیدها تبدیل ویتامین D به متابولیت‌های غیرفعال و تحریک نموده و در صورت مصرف طولانی مدت می‌توانند منجر به دمیترالیراسیون استخوان شوند.

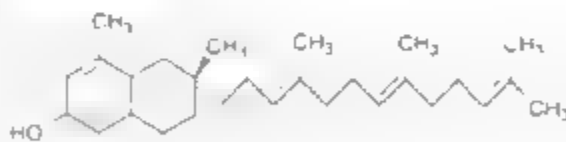
دوره‌های بالای ویتامین D می‌تواند سمی باشد. حد بالای قابل تحمل مصرف خوراکی (UL) برای بالغین 4000 IU در روز ($50 \mu\text{g}$ در روز) می‌باشد. مسمومیت ویتامین D در شکل ۶d-۲۶ خلاصه شده است. افزایش جذب روده‌ای کلسیم و جذب مجدد کلسیم منجر به هیپرکلسمی می‌شود که می‌تواند منجر به کلسیم‌سوزی مسموم شود. افزایش جذب محدود استخوانی همراه با عدم پیرسوزی منجر به کمبود ویتامین D می‌باشد. بالاخره، میزان بالای کلسیم مستقیماً منجر به هیپرکلسیوری می‌شود که سبب افزایش استعداد به تولید سنگ‌های کلیوی می‌گردد.

ویتامین E محصولی از توکوفرول‌ها و توکوترینیول‌ها می‌باشد. ویتامین E در مواد غذایی به صورت مخلوطی از چندین ترکیب نزدیک به یکدیگر، تحت عنوان توکوفرول‌ها و توکوترینیول‌ها، وجود دارد (شکل ۷-۲۶). تمامی توکوفرول‌ها و توکوترینیول‌ها آنتی‌اکسیدان‌های مهم طبیعی هستند. به دلیل خصوصیت لیپید دوستی، این ویتامین‌ها در دانه‌های روغن‌دار موجود در گردش حون، سبزی‌های سبزی و فحایر چربی وجود دارند و در این محل‌ها به عنوان زیانه‌روب رادیکال‌های آزاد، سبب حفاظت سبزی‌های خرب سرسبز به خصوص در غده‌ها در برابر وکشن‌های پراکسید می‌شوند. α -توکوفرول قوی‌ترین زیانه‌روب گونه‌های واکسگر اکسیژن است. ولی γ -توکوفرول قوی‌ترین زیانه‌روب گونه‌های واکسگر سبزی می‌باشد. همچنین به نظر می‌رسد که γ -توکوفرول عوامل جهش‌زا الکترون دوست محلول در چربی را غیرفعال نموده و بدین ترتیب فعالیت گلوکوتایونی را تکمیل می‌کند که خود غیرفعال‌کننده عوامل جهش‌زای الکترون دوست موجود در بخش‌های آبی سلول است. به نظر می‌رسد توکوفرول‌ها، از طریق

Tocopherols



Tocotrienols



Naturally occurring

	R	R
α	CH_3	CH_3
β	CH_3	H
γ	H	CH_3
δ	H	H

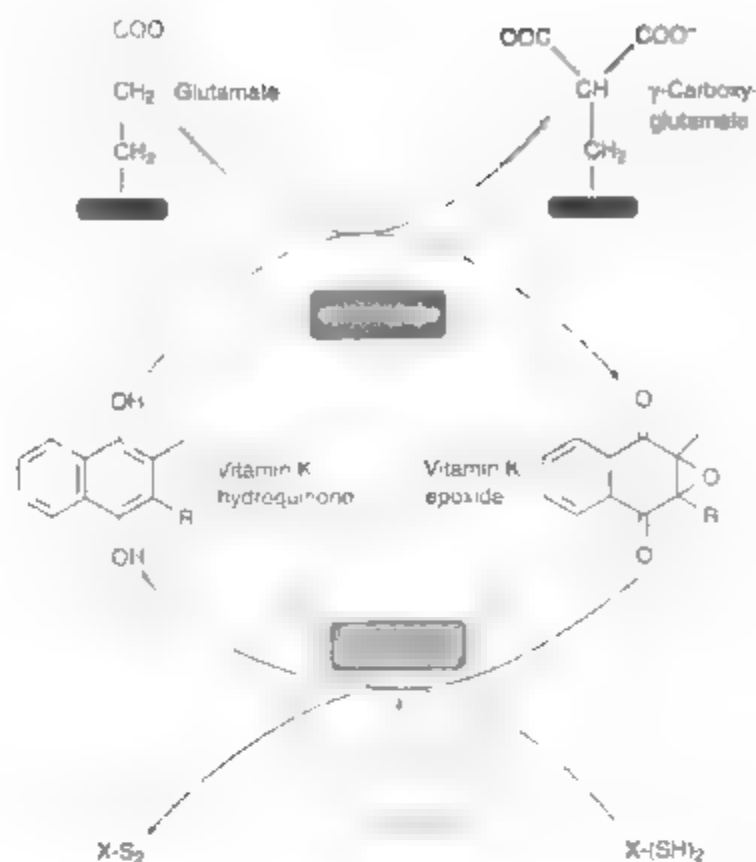
شکل ۷-۲۶ ساختمان‌های مربوط به توکوفرول‌ها و توکوترینیول‌ها

تثبیت اویی‌کینول یا کمک به انتقال الکترون به اویی‌کینول (ص ۷۶۲)، در تنفس سلولی نقش دارند. توکوفرول‌ها و توکوترینی‌اتول‌ها همچنین مانع اکسیداسیون LDL می‌شوند که ممکن است در کاهش خطر بیماری قلبی-عروقی مهم باشد، زیرا شکل اکسیده LDL آتروژنیک است. با وجود اینکه بسیاری از خصوصیات بیولوژیکی توکوفرول‌ها نتیجه پتانسیل اشی‌اکسیدانی آنها می‌باشد، به نظر می‌رسد برخی فواید آنها با فعالیت آنزیمی یا رونویسی در ارتباط است. برای مثال، این ترکیبات احتمالاً از طریق افزایش میزان اسید δ-لولپنیک (ALA) سنتتاز و ALA دهیدراتاز، سبب افزایش سنتز هم می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین E برای حفظ عملکرد طبیعی سیستم ایمنی، به‌خصوص در افراد مسن، لازم است و ممکن است در جلوگیری از دژنراسیون ماکولار و کاهش قدرت شناختی مهم باشد. بالاخره، علائم عصبی به دنبال کمبود طولانی‌مدت ویتامین E گزارش شده است که خود حاصل بیماری‌های سوء جذب می‌باشد.

سختی تولید حالت کمبود شدید ویتامین E در انسان مانع تعیین مقادیر مصرف توصیه‌شده آن شده است. عموماً تصور بر آن است که محتوای ویتامین E رژیم غذایی مرکنی کافی است، زیرا هیچ بیماری کمبود ویتامین E مهمی ثبت شده است. افزایش مصرف اسیدهای چرب غیراشباع باچند پیوند دوگانه، نیاز به ویتامین E افزایش می‌یابد. در حالی که تأکید اخیر بر روی رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر بالای چربی غیراشباع باچند پیوند دوگانه، در جهت کاهش مریضی‌های قلبی است که احتمالاً از دست دادن ویتامین E ناشی می‌شود، تمایل اسیدهای چرب غیراشباع باچند پیوند دوگانه برای تولید رادیکال‌های آزاد در اثر تماس با اکسیژن، ممکن است سبب افزایش خطر سرطان شود. لذا افزایش مصرف ویتامین E همراه با رژیم‌های غذایی حاوی چربی‌های غیراشباع باچند پیوند دوگانه، عاقلانه است.

بحث موجود در خصوص ارتباط بین ویتامین E و خطر بیماری قلبی-عروقی، مشکل تعیین نقش ویتامین‌ها در جهت رسیدن به سلامت مطلوب را تشریح می‌کند که در مقابل جلوگیری از بیماری‌های حاصل از کمبود قرار دارد. از یک طرف ارتباطات موجود در بین وضعیت غذایی و خطر بیماری که توسط مطالعات پیش‌پیمایی و اپیدمیولوژیکی مطرح می‌گردند، اغلب با کارآزمایی‌های مداخله‌ای مقیاس-بزرگ قابل بررسی نیستند از طرف دیگر، کارآزمایی‌های مداخله‌ای عموماً برای شناسایی گروه‌های جمعیتی خطر-بالا طراحی می‌شوند که بیشترین فایده را از مصرف مطلوب غذایی خواهند برد. برای مثال، ویتامین E مانع اکسیداسیون ذرات LDL به شکل آتروژنز می‌شود، لذا منطقی به نظر می‌رسد که مکمل ویتامین E می‌تواند خطر آترواسکلروز را کاهش دهد. مطالعات اپیدمیولوژیکی کاهش خطر آنفارکتوس قلب را در افرادی مطرح می‌کنند که روزانه ۱۰۰ mg ویتامین E مصرف کرده باشند. هرچند، کارآزمایی‌های بزرگ، تصادفی، مداخله‌ای تحت‌کنترل-دارونما دوسویه-کور^۱ همراه با مکمل α-توکوفرول نتوانستند هیچ نوع کاهش معنی‌داری

1. Large, randomized double-blind placebo-controlled intervention trials



شکل ۹-۲۶ عملکرد ویتامین K ویتامین K برای تبدیل ریشه‌های اسید گلوتامیک به ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک توسط کربوکسیلاز وابسته به ویتامین K مورد نیاز است.

در این فرایند، شکل هیدروکسیمی ویتامین K به شکل ۳،۲-ایوکسیدی غیرفعال تبدیل می‌شود. تبدیل دوباره این شکل ۳،۲-ایوکسیدی به شکل هیدروکسیمی فعال نیاز به یک ردوکتاز وابسته به دی‌تول دارد که توسط دیکومارول مهار می‌گردد.

انعقاد نیاز به فعال‌سازی وابسته به ویتامین K دارد، لذا ویتامین K برای انعقاد خون ضروری است. مکایسم فعل‌سازي به بهترین شکل بی پروترومبین شرح داده شده است (ص ۱۳۲۳). ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک به پروترومبین اجازه می‌دهد تا به Ca^{2+} اتصال یابد و سپس کمپلکس پروترومبین Ca^{2+} حاصل به سطوح فسفولیپیدی با بار منفی پلاکت‌ها و سلول‌های آندوتلیال موجود در محل آسیب اتصال یافته و در این محل تبدیل پروتولیتیک پروترومبین به پروترومبین رخ می‌دهد.

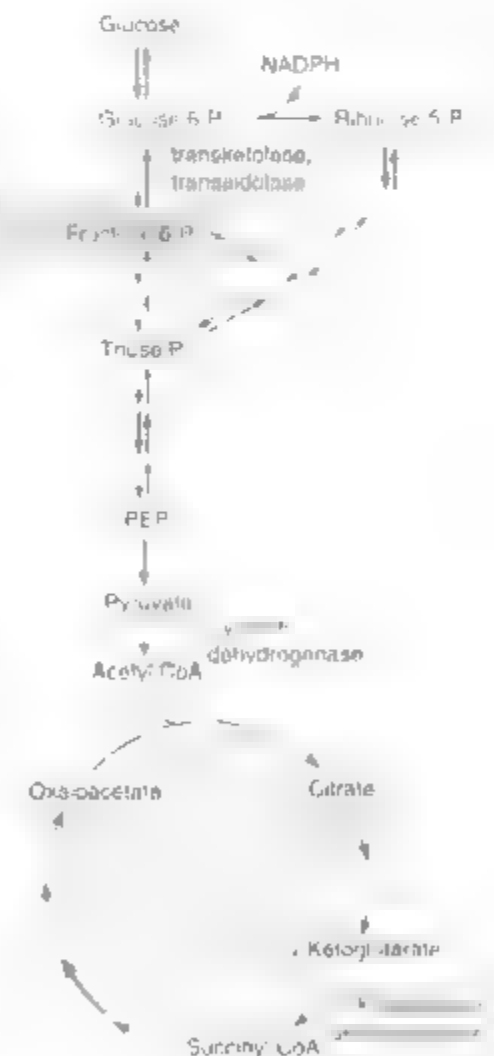
ویتامین K همچنین برای سنتز ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک موجود در سه پروتئین استخوانی ضروری است. برای مثال، اوستئوکالسین حدود ۲۰-۱۵٪ پروتئین غیرکلاژنی استخوان را شامل می‌شود و برای اتصال آن به کریستال‌های هیدروکسی‌آپاتیت موجود در استخوان لازم است. نقش فیزیولوژیک استئوکالسین و سایر پروتئین‌های γ -کربوکسیله استخوان نامشخص می‌باشد، ولی به نظر می‌رسد برای مینرالیزاسیون طبیعی استخوان لازم هستند. کاهش کربوکسیلاسیون اوستئوکالسین با تراکم استخوانی پایین و افزایش خطر شکستگی در ارتباط است. نشان داده شده است پروتئینی به نام Gas6 که لیگاندی برای چندین پروتئین کیناز گیرنده‌ای است و در تطبیع چرخه سلولی نقش دارد، برای فعالیت نیاز به γ -کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K دارد. اهمیت فیزیولوژیک این مشاهده در اکثر بافت‌ها ناشناخته است. هرچند، به نظر می‌رسد کربوکسیلاسیون Gas6 و پروتئینی به نام پروتئین Gla ماتریکسی^۱ (MGP) در پیشگیری از کلسیفیکاسیون عروقی مهم است.

1 Matrix Gla protein

ویتامین K_1 ترجیحاً در کبد تجمع می‌یابد که محل تولید فاکتورهای انعقادی است. ویتامین K_2 ترجیحاً در بافت‌های محیطی تجمع می‌یابد و به نظر می‌رسد برای اشباع بافت‌های محیطی از ویتامین K_2 نیاز به مصرف میزان بیشتر ویتامین K می‌باشد. ساده‌ترین علامت قابل مشاهده کمبود ویتامین K در انسان، افزایش زمان انعقاد می‌باشد که انعکاسی از نیاز انعقاد خون طبیعی به ویتامین K_1 است. به دلیل نیاز بیشتر بافت‌های محیطی به ویتامین K_2 حتماً RDI ویتامین K افزایش یافته است. از آنجایی که ویتامین K توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود، مدت‌های طولانی است که تصور می‌رود کمبود ویتامین K نادر باشد. هرچند، ویتامین K تولیدی در روده ممکن است به شکل مؤثری جذب شده و کمبودهای مرزی ویتامین K به خصوص آنهایی که می‌توانند با مینرایزاسیون تداخل کنند، ممکن است شایع‌تر از چیزی باشد که در ابتدا تصور آن می‌رفت. شایع‌ترین کمبود در نوزادان دیده می‌شود (ارتباط بالینی ۳-۲۶)، این کمبود به خصوص در نوزادانی بیشتر مشاهده می‌گردد که مادران آنها تحت درمان با داروهای ضد تشنج قرار دارند (ارتباط بالینی ۴-۲۶). کمبود ویتامین K همچنین در بیماران مبتلا به یرقاق انسدادی، بیماری‌های دیگر عصبی به سوء جذب چربی (ارتباط بالینی ۱-۲۶ را ببینید) و بیماران تحت درمان طولانی مدت آنتی‌بیوتیکی که ممکن است با سوء جذب چربی تداخل داشته باشند، دیده می‌شود. سوء جذب چربی می‌باشد.

۵-۲۶ • ویتامین‌های محلول در آب

ویتامین‌های محلول در آب چندین ویژگی متفاوت با ویتامین‌های محلول در چربی دارند. به محض به دست آمدن، به سرعت به کلیت خود می‌توانند به کلی دفع می‌شوند. به همین دلیل مسمومیت با آنها نادر است. ذخایر متابولیکی پایدار بوده و اغلب اتمام این ذخایر ممکن است صرفاً چند هفته یا چند روز طول بکشد. به همین دلیل، مصرف روزانه ویتامین‌های محلول در آب به صورت منظم ضروری است. سوء جذب چربی می‌تواند به دست آوردن این ویتامین‌ها را دشوار کند. سوء جذب چربی می‌تواند به دست آوردن این ویتامین‌ها را دشوار کند. اکثر ویتامین‌های محلول در آب به کوآنزیم‌هایی تبدیل می‌شوند که در مسیرهای تولید با همونوستاز انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند. کمبود ویتامین‌های آزدکسده انرژی سبب تولید خفیف تا متوسط کمبود ساده و نادر است. در این حالت، به دست آوردن این ویتامین‌ها را دشوار می‌کند. سوء جذب چربی می‌تواند به دست آوردن این ویتامین‌ها را دشوار کند. سوء جذب چربی می‌تواند به دست آوردن این ویتامین‌ها را دشوار کند.



خلاصه‌ای از واکنش‌های مهمی که با همکاری ویتامین بیروفسفات انجام می‌شوند. واکنش‌هایی که در آنها ویتامین بیروفسفات نقش دارد. یک فرم ساده شده است.



داروهای ضد تشنج و نیازهای ویتامینی

داروهای ضد تشنج نظیر فنیباریتال یا دی‌فیل‌هیدانتوئین (DPH) مثال‌های فوق‌العاده‌ای از تعاملات دارو-عدها هستند که مورد توجه پزشکان قرار دارد. به نظر می‌رسد بیماری متابولیکی استخوان مهمترین اثر جانبی درمان طولانی با داروی ضد تشنج می‌باشد. در حالی که کودکان و بالغینی که این داروها را مصرف می‌کنند به سرعت دچار راشیتیزم یا برمی استخوان شدید می‌شوند، تا ۱/۶۵ افرادی که تحت درمان طولانی-مدت قرار دارند داری مقادیر غیرطبیعی پایین کلسیم و فسفر سرم و مقدار غیرطبیعی بالای فسفاتاز قلیایی هستند و برخی بافت استخوان را از دست می‌دهند. به نظر می‌رسد مکمل ویتامین D هم هیپوکلسمی و هم استئوپس را اصلاح می‌کند. یک داروی ضد تشنج همچنین سبب افزایش نیاز به ویتامین K می‌شود که نتیجه آن می‌تواند افزایش میران بروز بیماری هموراژیک در افرادی باشد که از مادران تحت درمان با داروی ضد تشنج متولد می‌شوند. به نظر

می‌رسد که داروهای ضد تشنج نیاز به اسید فولیک و B_{۱۲} را افزایش می‌دهند. مقادیر فولات سرمی پایین در ۱/۷۵ بیمارانی تحت درمان با داروهای ضد تشنج دیده می‌شود و در صورت عدم استفاده از مکمل، تا ۵۰٪ آنها ممکن است دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک شوند. این موضوع در خانم‌هایی حائز اهمیت که در سنین باروری قرار دارند. وقتی جبین در داخل رحم در معرض داروهای ضد تشنج قرار می‌گیرد، خطر بدشکلی‌های مادرزادی، به خصوص نقص‌های لوله عصبی، نسبت به جمعیت عمومی دو برابر می‌شود. میزان مجاز توصیه‌شده اسید فولیک برای زنان باردار ۶۰۰ µg در روز می‌باشد و لازم است در افراد تحت درمان با داروهای ضد تشنج افزایش یابد. از آنجایی که فولات ممکن است سرعت متابولیسم برخی داروهای ضد تشنج را افزایش دهد، مهم است اسید فولیک اضافی تجویز نشود.

تجمع می‌یابند. از دست رفتن فعالیت α-کتوگلوکوتارات دهیدروژناز همراه با کاهش دک‌بوکس (دسون اکسید تیو α-کتو سید) می‌باشد (ص ۷۵) علائم کمبود سانس مربوط به دیگری است عصبی بوده و ممکن است سانس را پیش‌مستقیم سانس تری فسفات در انتقال عصبی یا تجمع پیرووات و لاکتات در بافت عصبی باشد. تیامین پیروفسفات همچنین برای واکنش‌های ترانس‌کتولاز و ترانس‌الدولاز مسیر پنتوز فسفات مورد نیاز است. از اندازه‌گیری ترانس‌کتولاز گلبول قرمز خون معمولاً برای ارزیابی وضعیت تیامین موجود در بدن استفاده می‌شود.

علائم کمبود تیامین شامل کاهش سانس، تهوع، سردگی دهی، نوروفانی محیطی، تحریک‌پذیری و خستگی می‌باشد این علائم در بیشتر موارد در افراد مسن و گروه‌های کم درآمد دارای رژیم‌های غذایی محدود دیده می‌شوند. اغتشاش ذهنی، اتاکسی (راه رفتن با پایدار و ناتوانی عمومی در کنترل ظریف فعالیت‌های حرکتی) و افتالموپلژی (از دست رفتن هماهنگی چشم) از علائم کمبود نسبتاً شدید تیامین می‌باشد. این مجموعه علائم را سندروم ورنیک-کورساکوف^۱ گویند و بیشتر در افراد الکلی مزمن مشاهده می‌گردند (ارتباط بالینی ۵-۲۶). کمبود شدید تیامین را بری‌بری^۲ گویند. بری‌بری خشک با علائم عصبی-عضلانی پیشرفته، شامل آتروفی عضلانی و ضعف عضلانی، مشخص می‌گردد. وقتی این وضعیت با ادم همراه می‌شود، بیماری را بری‌بری مرطوب گویند. هر دو شکل بری‌بری می‌تواند با یک نوع غیر معمول نارسایی قلبی همراه باشد که با برون

1 Wernicke Korsakoff

2 Beriberi

ملاحظات تغذیه‌ای در الکلی‌ها

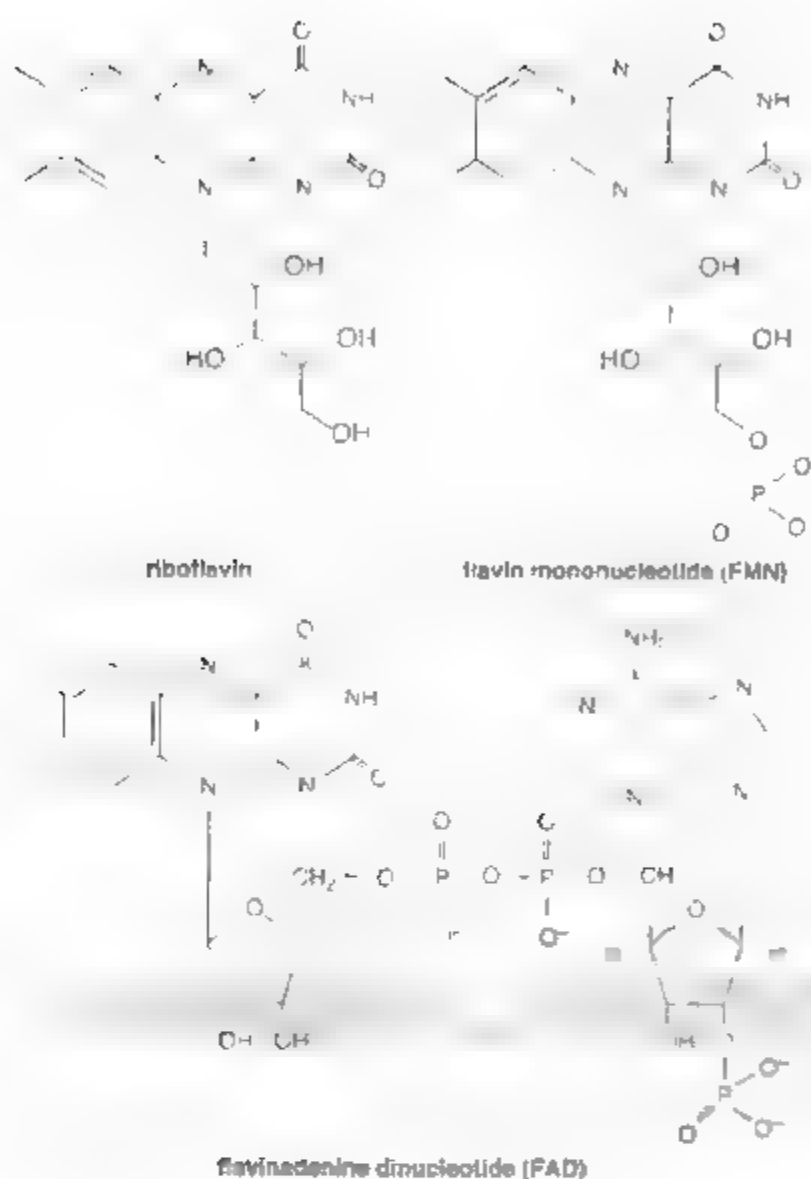
الکلی‌های مزمن در معرض خطر بالای علائم عصبی ناشی از کمبود تیامین و پیریدوکسین و مشکلات هماتولوژیکی ناشی از کمبود فولات و پیریدوکسین قرار دارند. این کمبودها لزوماً تنها به دلیل فقر غذایی نبوده و اغلب یک عامل تشدیدکننده قوی وجود دارد. الکلی سبب تغییرات پاتولوژیکی در مجرای گوارش می‌شود که مستقیماً با جذب برخی مواد غذایی تداخل می‌کند. به نظر می‌رسد آسیب کبدی شدید همراه با الکلیسم مزمن با ذخیره‌سازی و فعال‌سازی مواد غذایی و ویتامین‌ها تداخل کند.

ن ۴۰٪ الکلی‌های بستری در بیمارستان، به دلیل کمبود فولات، دچار خوشسازی مگالوبلاستیک هستند. الکلی با جذب فولات تداخل نموده و می‌رود الکلی منجر به اختلال در ذخیره‌سازی فولات می‌شود. ۳۰٪ دیگر الکلی‌های بستری دچار کم‌خونی سیدروبلاستیک هستند و یا سیدرو-بلاست‌های قابل شناسایی در سلول‌های اریترئید مغز استخوان دارند که مشخصه کمبود پیریدوکسین است. برخی الکلی‌ها دچار نوروپاتی محیطی می‌شوند که به مکمل پیریدوکسین پاسخ می‌دهد. این مشکل ممکن است ناشی از اختلال در تعادل سدیم و پتاسیم باشد. به خصوص استالیدین محصولی از سدیم است که در پیریدوکسال فسفات در پروتئین حامل پلاسمایی آن شده و نتیجه آن تجربه سریع به ترکیبات غیرفعال و دفع می‌باشد.

برجسته‌ترین ناهنجاری سیدروم وریک کورساکوف می‌باشد. علائم شامل اختلالات ذهنی، آتاکسی (راه رفتن ناپایدار و عدم وجود هماهنگی طریف حرکتی)، و حرکات ناهماهنگ چشم می‌باشند. نارسایی احتقانی قلب مشابه حالتی که در بیماری بری بری مشاهده می‌گردد نیز رخ می‌دهد. در حالی که این سیدروم ممکن است تنها ۱-۳٪ موارد ناهنجاری‌های

عصبی مرتبط با الکلی را شامل شود، پاسخ به مکمل تیامین برجسته می‌باشد. کمبود تیامین احتمالاً حاصل اختلال در جذب می‌باشد، هرچند سیدروم الکلی نیز ممکن است بر روی ذخیره‌سازی تیامین در کبد تأثیر داشته باشد. کمبود اکثر ویتامین‌های محلول در آب رخ داده و گاهی موارد الکلی اسکوریوت و پلاگر الکلی گزارش می‌شود. مصرف مزمن الکلی منجر به توزیع مجدد ذخایر ویتامین A در بدن می‌شود. ذخایر کبدی سریعاً تخلیه می‌شوند، در حالی که ویتامین A موجود در سرم و سایر بافت‌ها ممکن است طبیعی یا قدری بالا باشند. به طور آشکار، اتانل سبب افزایش به حرکت درآمدن ویتامین A از کبد و افزایش کاتابولیسم کبدی ویتامین A به متابولیت‌های غیرفعال توسط سیستم سیتوکروم P450 کبدی می‌شود. بیماران الکلی کاهش تراکم استخوانی و افزایش میزان بروز پوکی استخوان را دارند. این موضوع ممکن است با نقص در مرحله ۲۵-هیدروکسیلاسیون کبدی و افزایش متابولیسم ویتامین D به محصول غیرفعال توسط سیستم سیتوکروم P450 مرتبط باشد. الکلی‌ها معمولاً مقادیر سرمی پایین ویتامین B_{۱۲}، کلسیم و منیزیم را به دلیل مصرف غذایی کم و افزایش دفع ادراری دارند. کم‌خونی فقر آهن بسیار نادر است، مگر اینکه خونریزی گوارشی و یا عفونت مزمن وجود داشته باشد. در حقیقت، آهن اضافی مشکل معمول‌تری در الکلی‌ها است. بسیاری از نوشیدنی‌های الکلی حاوی مقادیر نسبتاً بالایی از آهن هستند و الکلی ممکن است جذب آهن را افزایش دهد.

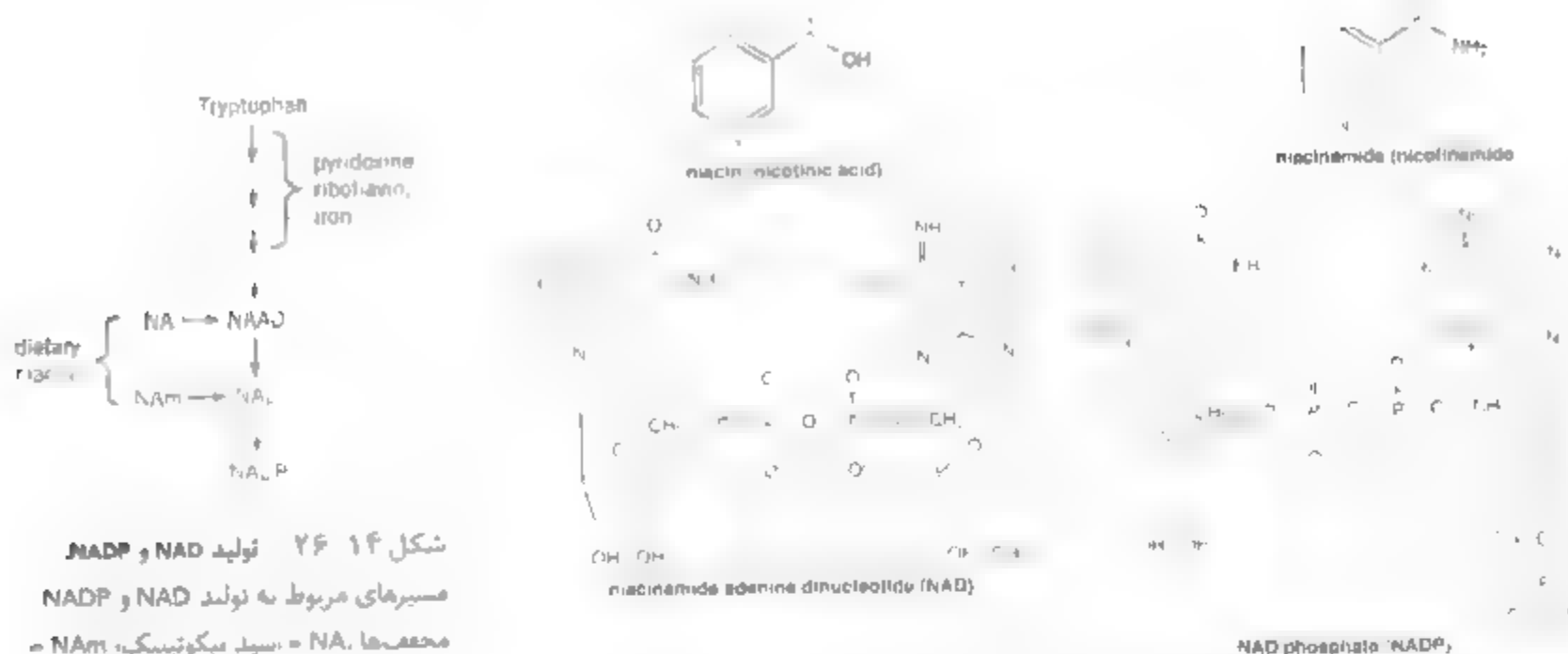
ده قلبی بالا مشخص می‌شود. بری بری اساساً در جمعیت‌هایی مشاهده می‌گردد که منحصراً وابسته به برنج پوست‌کنده^۱ می‌باشند، هرچند گاهی نارسایی قلبی در الکلی‌ها نیز مشاهده می‌گردد. قهوه و چای حاوی موادی هستند که تیامین را تحریک می‌کند، ولی با مصرف طبیعی مشکلی را به وجود نمی‌آورند. غنی‌سازی معمول غلات سبب تضمین دریافت مقادیر کافی اکثر آمریکایی‌هایی شده است که رژیم غذایی مخلوط دارند.



شکل ۱۲-۲۶ ساختمان‌های مربوط به ریوفلاوین. فلاوین متیونکلئوتید (FMN) و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD).

ریوفلاوین کوآنزیم‌های FMN و FAD را تولید می‌کند

ریوفلاوین (شکل ۱۲-۲۶) به فلاوین دی‌نوکلئوتید (FAD)، فلاوین متیونکلئوتید است که هر دو کوآنزیم‌های شرکت‌کننده در انواع وسیعی از واکنش‌های ردوکسی هستند که برای تولید انرژی و تنفس سلولی ضروری می‌باشند. ریوفلاوین همچنین برای به‌حرکت درآمدن آهن لازم است و کمبود ریوفلاوین در هنگام مصرف پدیین آهن می‌تواند منجر به کم‌خونی شود. علائم مشخص کمبود ریوفلاوین شامل التهاب گوشه لب و درمانیت فسی (به‌خصوص در اطراف چین‌های بیسی-لپی و نواحی اسکروئوم) می‌باشند. بهترین رژیم برای ارزیابی وضعیت ریوفلاوین، گلوباتین ردوکتاز گلبول‌های قرمز می‌باشد. عده‌ای غنی از ریوفلاوین شامل شیر، گوشت، تخم مرغ و فراورده‌های علات می‌باشند. در این کشور، کمبود ریوفلاوینی کاملاً مادر است و معمولاً در الکلی‌های مزمن مشاهده می‌گردد. هیپوتیروئیدسم سبب کاهش تبدیل ریوفلاوین به FMN و FAD می‌شود، ولی مشخص نیست که تأثیری بر روی نیازهای ریوفلاوینی داشته باشد.



ساحتماس‌های مربوط به تبیین و مداخلت‌های مربوطه.

نیاسین تولید کوآنزیم‌های NAD و NADP می‌کند

نیاز به آنزیم‌های مختلف برای سنتز و متابولیسم دارد. این فرآیندها در سیتوپلازم، میتوکندری و دستگاه گوارش انجام می‌گیرد. نیاز به انرژی (ATP) برای بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی وجود دارد. این انرژی از طریق واکنش‌های اکسیداسیون-تولیدی در میتوکندری تولید می‌گردد.

در بدن انسان، نیاز به پروتئین، چربی، کربوهیدرات و آب برای حفظ سلامتی و عملکرد طبیعی است. این مواد مغذی از طریق رژیم غذایی تأمین می‌شوند. اگرچه بدن قادر به تولید برخی از موادی مانند گلوکز و اسیدهای آمینه است، اما برای سایر موارد مانند ویتامین‌ها و املاح معدنی به منابع خارجی نیاز داریم.

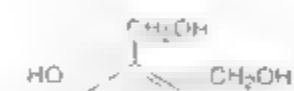
در نهایت، سلامت و رفاه ما به تعادل بین مصرف و تولید مواد مغذی بستگی دارد. با رعایت یک رژیم غذایی سالم و فعال بودن، می‌توانیم نیازهای خود را برطرف کنیم و به بهترین حالت خود برسیم.

که در معرض نور خورشید قرار دارید و قرینه هستند. علائم عصبی با دژنراسیون واقعی

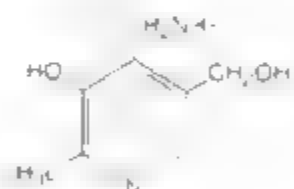
۱. با عدد ۴۱ میزبان مورد نیاز مترجم

دافت عصبی مرتبط است. به دلیل غنی سازی غذایی، پلاگر در جهان توسعه یافته مادر است و اساساً در الکلی ها، بیماران مبتلا به سوء جذب شدید و در افراد مسن دارای رژیم های غذایی بسیار محدود دیده می شوند، حاملگی، شیردهی و بیماری مرمی منجر به افزایش سطح اسید نیکوئینیک در مایع مغز پینه ای و یک سطح عصبی منبسط می گردد. عنی ترین منابع نیاسین شامل گوشت، پادام زمینی و سایر حیوانات و علالت غنی شده می باشند. از دوزهای فارماکولوژیکی (روزانه ۴۰-۱۴۰ g) اسید نیکوئینیک برای کاهش میزان LDL-کلسترول و تری گلیسرید و همچنین افزایش میزان HDL-کلسترول استفاده می شود. به نظر می رسد که کاهش LDL-کلسترول و تری گلیسرید ناشی از مهار مستقیم و غیررقابنی دی آسین گلیسرول آسید ترانسفرز-۲ می باشد که یک آنزیم کلیدی در سنتز تری گلیسرید می باشد. کاهش سنتز تری گلیسرید کندی منجر به تخریب آپو B داخل سلولی و کاهش ترشح ذرات VLDL می شود. به نظر می رسد افزایش مقادیر HDL ناشی از اثر نیاسین بر یک گیرنده آپو A-1 کندی است که برداشت ذرات HDL از گردش خون را مهار می کند. اثرات حاد درمان با نیاسین شامل قرمزی پوست^۱، هیپراوریسمی، و افزایش آنزیم های کندی می باشند. با استفاده از نیکوئینامید یا فراورده های اسید نیکوئینیک با آزاد سازی آهسته می توان از قرمزی پوست پیشگیری نمود، ولی همچنان پایش دقیق بیمار از نظر تعریب کندی لازم می باشد.

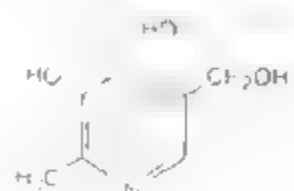
پیریدوکسین (ویتامین B₆) تولید کو آنزیم پیریدوکسال فسفات می کند. پیریدوکسین، پیریدوکسامین و پیریدوکسال اشکال طبیعی ویتامین B₆ هستند (شکل ۱۵-۲۶). این اشکال به شکل کارآمدی به پیریدوکسال فسفات تبدیل می شوند که برای سنتز، کاتابولیسم و تبدیل متقابل اسیدهای آمینه لازم می باشد. پیریدوکسال فسفات برای واکنش های ترانس آمیناز ضروری است که امکان تبدیل متقابل اسیدهای آمینه و ورود آنها به مسیرهای تولید انرژی (ص ۱۰۱۲) را فراهم می سازد و بنابراین می تواند به عنوان یک ویتامین آزادکننده انرژی در نظر گرفته شود. برخی علائم کمبود شدید مشابه سایر ویتامین های آزادکننده انرژی است. این ویتامین همچنین برای سنتز نوروترنسمیترهای سروتونین، نوراپی نفرین، اپی نفرین و اسید ۷-آمینو بوتیریک (GABA) و برای سنتز سمگولپیدهای لازم برای تولید میلین، ضروری می باشد. این موضوع وجود تحریک پذیری، حالت عصبی و سردگی همراه با کمبود ملابم و نورویاتی محیطی و تشنحات همراه با کمبود شدید را توجیه می کند. این ویتامین برای سنتز اسید ۵-آمینولولینیک لازم می باشد که پیش ساز هم است؛ به علاوه کمبود ویتامین B₆ می تواند منجر به کم خونی میکروسیستی سیدروپلاستیک شود. پیریدوکسال فسفات از طریق ایجاد یک اتصال کووالان با یک رشته لیزین گلیکوزن سفریلاز سبب پایداری این آنزیم می شود. این موضوع ممکن است



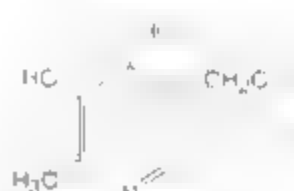
Pyridoxine



Pyridoxamine



Pyridoxal



Pyridoxal phosphate

شکل ۱۵-۲۶ ساختمان های مربوط به ویتامین B₆

کاهش تحمل گلوکز در موارد کمبود این ویتامین را توجیه کند، با این وجود به نظر می‌رسد B_6 اثر مستقیمی بر - این کسبه گلیکوگلیکولیتیک در - دارد و کمبود آن به همراه با همچنین برای تبدیل هموسیتین به سیستین لازم است. هیپرهوموسیستیمی همراه با در - خطر سمای قلی سرایی و - های و - است صاحب در فرد می‌باشد. (قسمت ۷-۲۶ را ببینید)

نیاز غذایی B_6 تقریباً متناسب با محتوای پروتئینی رژیم غذایی است. در هنگام بارداری و شیردهی نیاز افزایش می‌یابد. ویتامین B_6 انتشار گسترده‌ای در مواد غذایی دارد، ولی گوشت، سبزیجات، غلات کامل و زرده تخم مرغ در میان غنی‌ترین منابع هستند. تصور می‌شود که رژیم متوسط آمریکایی مقادیر کافی B_6 را در دهنه باشد و به همین دلیل معمولاً به آرد و سایر مواد غذایی غنی شده اضافه نمی‌شود. هرچند، ممیری‌های غذایی اخیر دریافته‌اند که کسر قابل توجهی از جمعیت US مقادیر کمتر از میزان توصیه‌شده را مصرف می‌کنند.

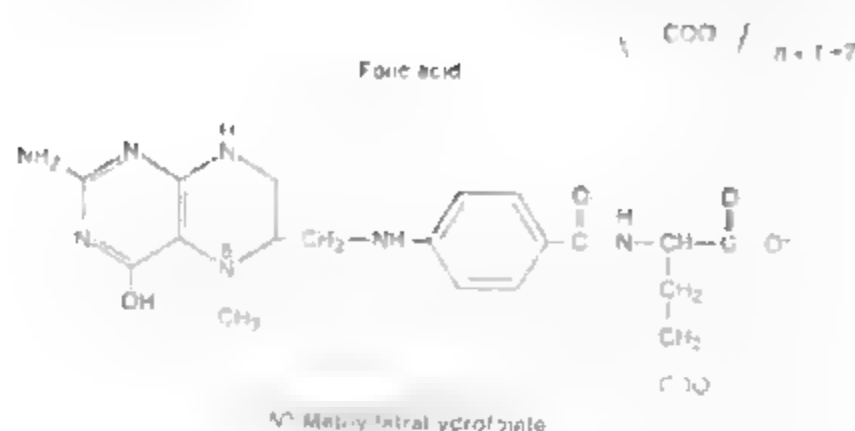
اسید پانتوتیک و بیوتین تولید کوآنزیم‌هایی می‌کنند که در متابولیسم انرژی نقش دارند

اسید پانتوتیک جزئی از کوآنزیم A (CoA) و بخش فسفوپانتوتین اسید چرب ستاز می‌باشد و - ی کابوسم چربی، پروتئین و کربوهیدرات - طریق چرخه اسید ستریک و سایر اسید چرب و کنترل لازم می‌شود تا کواکسیلاز 100 به شرح داده شده است. CoA یا مشتق آن استفاده می‌کنند. لذا می‌توان انتظار داشت که کمبود اسید پانتوتیک می‌تواند همراه با مشکلات جدی در انسان باشد. ولی این طور نیست زیرا (۱) اسید پانتوتیک انتشار بسیار گسترده‌ای در مواد غذایی طبیعی دارد که احتمالاً انعکاسی از نقش متابولیک گسترده آن است و (۲) وقتی کمبود اسید پانتوتیک رخ می‌دهد، معمولاً همراه با کمبودهای غذایی متعدد است و بنابراین به سختی می‌توان این علائم را اختصاصاً با کمبود اسید پانتوتیک مرتبط نمود.

بیوتین اتصال کووالان به گروه ϵ -آمیوی یک ریشه لیزین در پیرووات کربوکسیلاز، استیل-کوا کربوکسیلاز، پروپیونیل-کوا کربوکسیلاز و β -متیل کروتونیل-کوا کربوکسیلاز دارد. بیوتین در بادم زمینی، شکلات و تخم مرغ وجود دارد و توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود. هرچند ممکن است بیوتینی که توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود در موقعیت یا به شکلی وجود نداشته باشد که همکاری قابل توجهی در بیوتین جذب‌شده داشته باشد.

اسید α -لیپوئیک نقش‌های متعددی را در بدن ایفاء می‌کند

اسید α -لیپوئیک یک کوآنزیم ضروری برای واکنش‌های پیرووات دهیدروژناز، α -کتو-گلو-ت دهیدروژناز و دهیدروژناز α -کتو اسید مارجیر شاخه دار می‌باشد. لذا نقش مهمی در تولید انرژی از طریق چرخه اسید ستریک برعهده دارد. در داخل سلول‌ها، این



شکل ۱۶ ۲۶ ساختار اسید فولیک و N^6 -متیل‌تتراهیدروفولات

ترکیب به اسید دی‌هیدرولیپویک احیاء می‌شود که یک آنتی‌اکسیدان قوی است. بالاخره اسید α -لیپویک فعالیت آدیلات کیناز، $\text{PPAR}-\alpha$ و $\text{PPAR}-\gamma$ را با مکابسم‌های $\text{PPAR}-\alpha$ افزایش می‌دهد. اثر بر روی $\text{PPAR}-\alpha$ و $\text{PPAR}-\gamma$ ممکن است نتایج مضاعف ناشی از تحریک شدن سلول‌ها می‌باشد. مکابسم α به یک حسه‌ای است که در سلول‌ها وجود دارد و به یک اثر مفید در سلول‌ها به شکل یک حسه‌ای است و دیابت نوع ۲ می‌شود.

۲۶-۷ • ویتامین‌های محلول در آب خونساز

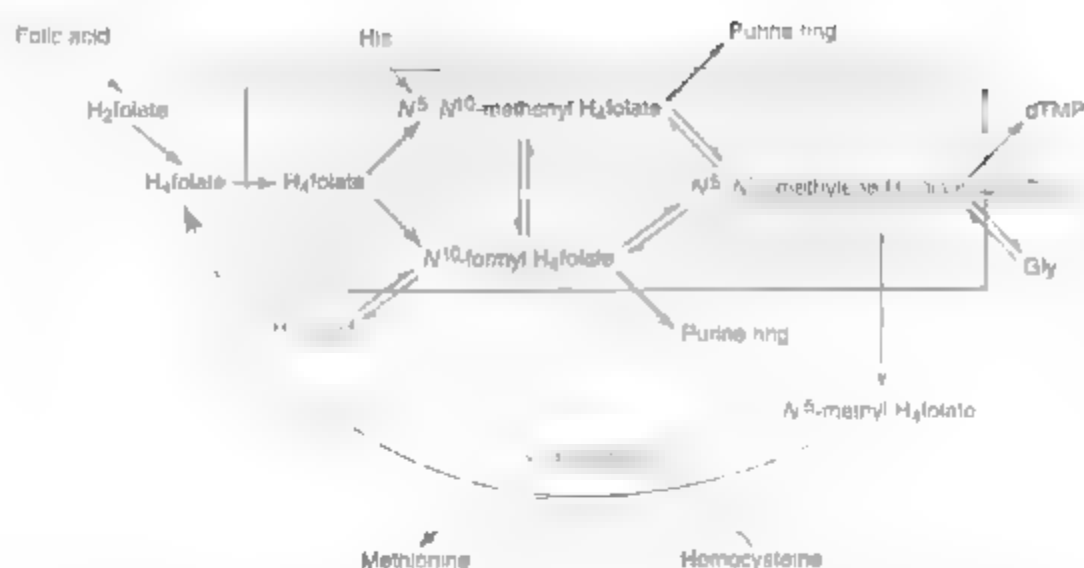
اسید فولیک به‌صورت تتراهیدروفولات در متابولیسم یک-کریمه فعالیت دارد.

اسید پتروئیل‌گلوتامیک ساده‌ترین شکل اسید فولیک است. اسید فولیک معمولاً در رژیم غذایی به‌صورت مشتقات پلی‌گلوتامات با ۲ تا ۷ ریشه اسید گلوتامیک وجود دارد که از طریق اتصالات γ -پپتیدی اتصال یافته‌اند (شکل ۱۶-۲۶). آنزیمی تحت عنوان فولیل‌پولی γ -گلوتامات کربوکسیلاز II (گلوامات کربوکسیلاز) گلوامات اضافی را روده برداشت می‌کند. اسید فولیک موگلوئامینه توسط حامل فولات احیاء شده^۱ (RFC) موجود در سلول‌های مخاطی روده برداشت می‌شود. سپس این اسید فولیک موگلوئامینه در خون از طریق گیرنده فولات^۲ (FR) α برداشت شده و دم پلی‌گلوتامات توسط فولیل‌پولی γ -گلوتامات مستقر اضافه می‌گردد. آنگاه اسید فولیک پلی‌گلوتامانه توسط دی‌هیدروفولات دهیدروژناز (DHFR) به تتراهیدروفولات پلی‌گلوتامات احیاء می‌شود (شکل ۱۷-۲۶).

۱ Folvipoly γ glutamate carboxylase II

۲ Reduced folate carrier

۳ Folate receptor



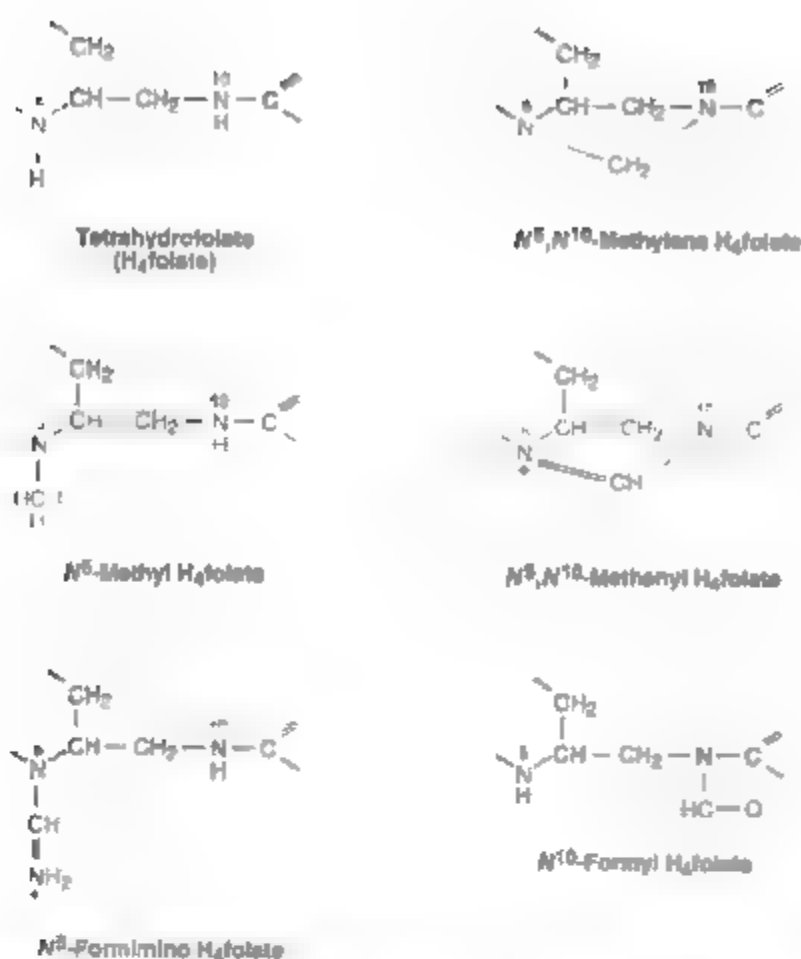
شکل ۱۷-۲۶ نقش‌های متابولیکی اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} در متابولیسم یک-کربنه، تبدیلات متقابل متابولیکی اسید فولیک و مشتقات آن با پیکان‌های سیاه نشان داده شده‌اند. مسیرهایی که محصوراً وابسته به فولات هستند، با پیکان‌های قرمز نشان داده شده‌اند. واکنش مهم وابسته به B_{۱۲} تبدیل مجدد N^۵ متیل تتراهیدروفولات (H_۴folate) به H_۴folate با یک پیکان آبی نشان داده شده است. در داخل کادر، «مخزن» مشتقات یک-کربنه H_۴folate نشان داده شده است.

تتراهیدروفولات‌های موجود در داخل سلول اساساً به صورت پلی‌گلوتاماتی وجود دارند که

به صورت می‌شود. شکل ۱۷-۲۶ نقش‌های متابولیکی اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} در متابولیسم یک-کربنه، تبدیلات متقابل متابولیکی اسید فولیک و مشتقات آن با پیکان‌های سیاه نشان داده شده‌اند. مسیرهایی که محصوراً وابسته به فولات هستند، با پیکان‌های قرمز نشان داده شده‌اند. واکنش مهم وابسته به B_{۱۲} تبدیل مجدد N^۵ متیل تتراهیدروفولات (H_۴folate) به H_۴folate با یک پیکان آبی نشان داده شده است. در داخل کادر، «مخزن» مشتقات یک-کربنه H_۴folate نشان داده شده است.

به صورت می‌شود. شکل ۱۷-۲۶ نقش‌های متابولیکی اسید فولیک و ویتامین B_{۱۲} در متابولیسم یک-کربنه، تبدیلات متقابل متابولیکی اسید فولیک و مشتقات آن با پیکان‌های سیاه نشان داده شده‌اند. مسیرهایی که محصوراً وابسته به فولات هستند، با پیکان‌های قرمز نشان داده شده‌اند. واکنش مهم وابسته به B_{۱۲} تبدیل مجدد N^۵ متیل تتراهیدروفولات (H_۴folate) به H_۴folate با یک پیکان آبی نشان داده شده است. در داخل کادر، «مخزن» مشتقات یک-کربنه H_۴folate نشان داده شده است.

در سنتز سرین، گلیسین، پورین‌ها و TMP از مشتقات یک-کربنه مختلف تتراهیدرو-فولات استفاده می‌شود (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). N^۵-متیل تتراهیدروفولات همچنین برای تبدیل وابسته به B_{۱۲} هموسیستین به متیونین لازم است. هموسیستین یک اسید آمینه غیرضروری است که در هنگام تجمع در داخل سلول، سخی می‌باشد. متیونین پیش‌ساز برای سنتز DNA و هیستون‌ها، لازم می‌باشد. لذا، وضعیت مناسب فولات نه تنها برای سنتز DNA و تکثیر سلولی، بلکه همچنین برای تنظیم طبیعی میان ژن مورد نیاز است. کمبود فولات از طریق کاهش دسترسی به پورین‌ها و TMP، مانع سنتز DNA می‌شود. نتیجه توقف سلول در فاز S (ص ۱۳۳۱) می‌باشد که سبب یک تغییر مگالوبلاستیک مشخص در انداره و شکل هسته و کاهش بدو گلبول‌های قرمز خون می‌گردد که نتیجه



شکل ۱۸-۲۶ مرکز فعال تتراهیدروفولات. N5 محل اتصال گروههای متیل و فوریمینو است؛ N10 محل اتصال فورمیل است؛ گروههای متیل و متیل بین اتمهای N5 و N10 بل می‌رسد

تولید گسل‌های ذره حویلی ماکروسیسی به اندازه غده‌های بزرگ و غده‌های شکسته می‌باشد. لذا کم‌حونی ماکروسیستی همراه با تغییرات مگالوبلاستیک در مغز استخوان مشخصه کمبود فولات است. کمبود فولات در زنان باردار همراه با خطر نقص‌های زمان تولد، به‌خصوص نقص‌های لوله عصبی (ارتباط بالینی ۶-۲۶)، می‌باشد که ممکن است نتیجه تأثیر بر روی تقسیم سلولی یا تنظیم ژن طی نمو باشد. به علاوه، هیپرهموسیتئسمی در افراد مسن همراه با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی و کاهش قدرت شناخت است و معمولاً به مکمل اسید فولیک، ویتامین B₆ و ویتامین B₁₂ پاسخ می‌دهد. بالاخره، به نظر می‌رسد که کمبود فولات همراه با اشکال متعددی از سرطان‌ها، به‌خصوص سرطان‌های کولون و سرویکس، می‌باشد.

کمبود فولات حاصل مصرف ناکافی، افزایش نیاز، اختلال در جذب، افزایش تقاضا و اختلال در متابولیسم می‌باشد. برخی ממیری‌های غذایی مطرح می‌کند که مصرف ناکافی ممکن است شایع‌تر از آن چیزی باشد که قبلاً تصور می‌شد. همانند اکثر ویتامین‌های دیگر، احتمال مصرف ناکافی، در غربت و فقر بسیار کاهش به‌دراگیری عاری است. کمبود فولات کافی نمی‌باشد. برای مثال، چندشکلی‌های ژنی که نیاز به فولات را افزایش می‌دهند، ممکن است متداول باشند (ارتباط بالینی ۶-۲۶). در بیش‌نیاز همچنین در هنگام بارداری و شیردهی رخ می‌دهد. طی سه ماهه سوم نیاز به اسید فولیک تقریباً دو برابر شده است. در ایالات متحده، ۲۰٪ تا ۲۵٪ زنان بارداری که در نظر سایر جبه‌ها

چندشکلی‌های ژنی و نیاز به اسید فولیک

(C/T) هستند. در افراد T/T که رژیم غذایی با فولات پایین دارند، غلظت‌های پلاسمایی فولات به میزان قابل توجهی کمتر بوده و مقادیر هموسیتین پلاسمایی به میزان قابل توجهی بیشتر است. در صورت همراهی با مصرف پایین فولات، ژنوتیپ T/T ممکن است مسئول ۱۵٪ موارد نقص‌های لوله عصبی باشد. به علاوه، به نظر می‌رسد افراد مس‌تر با ژنوتیپ T/T و مصرف پایین فولات، در خطر بالای سرطان کولون قرار دارند. بررسی فعالی بر روی چندشکلی‌های ژنتیکی ژن‌های دیگر متابولیسم فولات در حال انجام می‌باشد. چندشکلی‌ها در تعدادی از ژن‌های دیگر درگیر در متابولیسم تترهیدروفولات یک-کربنه شرح داده شده است، ولی تا به امروز هیچکدام از آنها به طور قطع افزایش خطر نقص‌های لوله عصبی را نشان نداده‌اند. هرچند، جذب فولات توسط روده ممکن است در مادران دارای سابقه حاملگی‌های نقص‌های لوله عصبی کمتر از مادران کنترل باشد. ژنتیک این اثر هنوز تعیین نشده است.

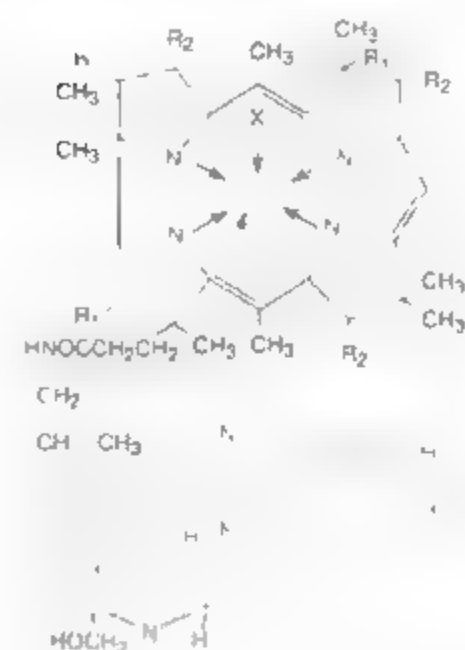
مکمل اسید فولیک خطر نقص‌های لوله عصبی را کم می‌کند و منجر به کاهش میزان هموسیتین سرمی می‌شود که خود خطر بیماری قلبی را پایین می‌آورد. این اطلاعات سبب افزایش RDA اسید فولیک و غنی‌سازی فرآورده‌های غذایی با اسید فولیک شده است. با این وجود، یک رژیم غذایی مرزی در تمامی بالغین سبب افزایش مقادیر هموسیتین نمی‌شود و تمامی مادران بوزادانی با نقص‌های لوله عصبی متولد نمی‌کنند چه عاملی پاسخ این افراد به مصرف ناکافی فولات را تعیین می‌کند؟ یک چندشکلی ژنتیکی معمول در ژن ۵،۱۰-متیل‌تترهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) وجود دارد که تولید ۵-متیل‌تترهیدروفولات می‌کند که خود برای تبدیل هموسیتین به متیوبین مورد نیاز است (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). یک چندشکلی تک نوکلئوتیدی C677T (OMIM ۶۰۷۰۹۳) منجر به جایگزینی والین به جای آلانین می‌شود که فعالیت اختصاصی را کم کرده و سبب کاهش پایداری این آنزیم می‌شود. از نظر این چندشکلی، حدود ۱۲٪ فقراری‌ها و آسیایی‌ها هموزیگوس (T/T)، ۵۰٪ هتروزیگوس (C/T) و ۴۸٪

طبیعی هستند، فولات سرمی پایینی دارند، ولی کم‌خونی مگالوبلاستیک واقعی نادر است و معمولاً تنها بعد از حاملگی‌های مکرر مشاهده می‌گردد. هرچند، مقادیر فولات ناکافی طی مراحل ابتدایی بارداری سبب افزایش خطر نقص‌های لوله عصبی می‌شود که یکی از انواع نقص‌های زمان تولد است. رژیم‌های غذایی طبیعی به ندرت ۶۰۰ μg فولات مورد نیاز روزانه را در هنگام بارداری تأمین می‌کنند. به همین دلیل هم اکنون علل اسید فولیک تا غلظت ۱،۴ μg در هر گرم محصول غنی می‌شوند. این میزان غنی‌سازی برای افزایش متوسط مصرف اسید فولیک تا روزانه ۱۰۰ μg طراحی شده است. از زمان غنی‌سازی، میزان بروز نقص‌های لوله عصبی تا ۱۹٪ کاهش یافته‌اند. افزودن روزانه ۲۰۰ μg دیگر سبب افزایش حفاظت در برابر نقص‌های لوله عصبی و هیپرهموسیتینمی می‌شود، ولی این میزان مکمل اسید فولیک سبب پوشاندن علائم کمبود ویتامین B_{۱۲} می‌شود که در ادامه به آن اشاره خواهد شد. لذا اکثر پزشکان به طور معمول مکمل را برای زنان در هنگام حاملگی و برای سالمندان توصیه می‌کنند. کمبود فولات همچنین در الکلی‌ها (ارتباط بالایی ۵-۲۶ را ببینید) و در افراد مبتلا به بیماری‌های سوء جذب شایع است. احتمال دارد داروهای ضد تشنج و ضد بارداری خوراکی با جذب فولات تداخل کند و به نظر می‌رسد داروهای ضد تشنج سبب افزایش کتاتولیس فولات‌ها می‌شوند (ارتباط

بالایی ۴-۲۶ را ببینید). استفاده طولانی-مدت این داروها می تواند منجر به کمبود فولات شود، مگر آنکه مکمل کافی فراهم گردد. برای مثال، ۲۰٪ بیمارانی که از داروهای ضدبارداری خوراکی استفاده می کنند، دچار تغییرات مگالوبلاستیک در اپی تیپوم سرویکوواژینال می شوند و ۲۰٪ تا ۳۰٪ آنها مقادیر پایین فولات سرم را نشان می دهند.

ویتامین B_{12} (کوبالامین) حاوی کربن در یک حلقه در سیکلین است. کم خونی کشنده^۱، یک کم خونی مگالوبلاستیک همراه با زوال عصبی به دلیل دمیلائسیون پیشرونده بافت عصبی، همیشه کشنده بود تا اینکه در سال ۱۹۲۶ نشان داده شد عصاره کبد سبب درمان این بیماری می شود. کارهای بعدی نیاز به یک فاکتور خارجی موجود در کبد و یک فاکتور داخلی تولیدی توسط بدن را نشان دادند؛ این فاکتور خارجی، ویتامین B_{12} بود. ویتامین B_{12} حاوی کربالت در حالت کونوردینانس شش ظرفیتی می باشد که در چهار موقعیت با یک حلقه تترایرولی (کورین)، در یک موقعیت با نیتروژن پیریمیدارول و در موقعیت ششم با یکی از لیگاندهای مختلف کونوردینانت می شود (شکل ۱۹-۲۶). اشکال کریستالی B_{12} که در مکمل ها مورد استفاده قرار می گیرند، معمولاً هیدروکسی-کوبالامین یا مینانوکوبالامین هستند. B_{12} موجود در مواد غذایی معمولاً به شکل متیل یا ۵'-دایکسی آدنوریل متصل به پروتئین وجود دارد. برای استفاده لازم است با هیدرولیز در معده یا به طریق هضم ترپستیتی در روده، B_{12} از پروتئین آزاد شود. سپس ویتامین B_{12} به فاکتور داخلی اتصال می یابد که خود پروتئینی است که توسط معده ترشح می شود؛ این پروتئین B_{12} را برای جذب به ایلئوم حمل می کند.

ویتامین B_{12} تنها در دو واکنش انسانی شرکت می کند. مشتق متیل B_{12} برای متیوبین سنتز لازم است که در آن هموسیتستین به متیوبین متیل می شود. مشتق ۵-دایکسی آدنوریل - ۵-متیل متیوبین که مورد نیاز است که متیل متیوبین کوآ تبدیل می کند؛ این یک واکنش کلیدی در هنگام کاتابولیسم والین، پیرولیدین، متیونین، اسیدهای چرب فرد کریل، تیمین و زنجیر جانبی کلسترول است. همان طور که می توان انتظار داشت، کمبود ویتامین B_{12} سبب تجمع هموسیتستین و اسید متیل مالونیک می شود. معتقدند کم خونی مگالوبلاستیک همراه با کمبود B_{12} انعکاسی از اثر B_{12} بر روی متابولیسم فولات است. سنتز واسه به B_{12} متیوبین (هموسیتستین + N^5 -متیل-THF) - متیوبین (THF +) تنها مسیری است طی آن N^5 -متیل-THF می تواند به مخزن تتراهیدروفولات برگردد (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). لذا در کمبود B_{12} اساساً تمامی فولات به شکل این مشتق N^5 -متیل ایدام می افتد که نتیجه آن تجمع N^5 -متیل تتراهیدرو-فولات و کمبود مشتقات تتراهیدروفولاتی است که برای بیوسنتز پورین و dTMP لازم می باشند. با پریمودن مخزن تتراهیدروفولات، مقادیر زیاد فولات مکمل می تواند برای علیه



شکل ۱۹-۲۶ ساختمان ویتامین B_{12} (کوبالامین).

1. Pernicious anemia

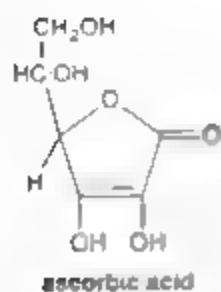
بر ترمجیبی مدیریت است. به مشکلات عصبی، معبد باشد. این معمای مربوط به بهد یعنی در خصوص مع - مضرب - ن عی باری مواد غذایی از فولات می باشد. مسکنی که معمولاً به - شک می کشاند، کم خونی مگالوبلاستیک است. لذا عی سازی معمول مواد غذایی با مقادیر زیاد فولات می تواند با پوشاندن این کم خونی، مانع از شاسایی کمبود B₁₂ تا زمانی شود که آسیب عصبی برگشت‌ناپذیر شود.

نصور می رود که تجمع متیل مالونیل - کوآ به دو طریق سبب دمیلباسیون می شود. (۱) متیل مالونیل - کوآ یک مهارکننده رقابتی مالونیل - کوآ در بیوسنتز اسید چرب است. از انجایی که غلاف میلینی دائماً در حال بوسازی است، هر نوع مهار شدید بیوسنتز اسید چرب منجر به دژراسیون می شود. (۲) متیل مالونیل - کوآ می تواند جایگزین مالونیل - کوآ در ستر اسیدهای چرب شود که نتیجه آن ستر اسیدهای چرب با زنجیر شاخه دار می باشد که ساختمان غشاء را مختل می کند. هرچند، علائم عصبی کمبود B₁₂ را نمی توان به طور کامل با این مکانیسم‌ها تشریح نمود، زیرا برای دمیلباسیون نیاز به تجمع هم اسید متیل مالونیک و هم هموسیستتین می باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کمبود ویتامین B₁₂ همراه با افزایش بیان فاکتور نکروز تومور α (TNF- α) و یک فاکتور رشد عصبی (NGF) به همراه کاهش بیان فاکتور رشد سدومی (EGF) و سیرولین (IL-6) در ماع مغزی - عصبی می باشد. ولی مکانیسم تغییرات آنها در روی عملکرد عصبی ناشناخته می باشد.

ویتامین B₁₂ بشمار وسیعی در مواد غذایی حیوانی، به خصوص گوشت، در ر حایی کبد B₁₂ را تا ۶ سال دحیره می کند، کمبود آن مادر است مگر در سالمندان که مقادیر ناکافی فاکتور داخلی و یا HCl را در معده تولید می کنند (ارتباط بالینی ۷-۲۶). افراد مبتلا به بیماری‌های سوء جذب شدید (ارتباط بالینی ۱-۲۶) را ببینید) و افرادی که برای مدت طولانی رژیم غذایی گیاهی دارند.

۸-۲۶ • سایر ویتامین‌های محلول در آب

اسید آسکوربیک در واکنش‌های احماء و هیدروکسیلاسیون فعالیت دارد ویتامین C یا اسید آسکوربیک (شکل ۲۰-۲۶) کوفاکتوری برای اکسیدازهای با عمل مرکب است که در هیدروکسیلاسیون آرسین و سیرکریسین، و سیرکریسین مورد نیاز می باشد. هیدروکسیلاسیون لیزین و پرولین برای ایجاد اتصالات عرضی مناسب در پروتوگتال و ایجاد فیبریل‌های صلبی کلارن لازم می باشد. ویتامین C - تی حفظ روف همبند طبیعی و بهبود زخم لازم است. این ویتامین همچنین برای تشکیل استخوان مورد نیاز می باشد. بر مابریکس لی روف استخوان بیشتر شامل کلارن است کلارن همچنین جزئی از ماده مبه تی حاصه کساء دوره‌های سدوفی است، لا کمبود ویتامین C منجر به



شکل ۲۶-۲ ساختار ویتامین C (اسید آسکوربیک)

1 Tumor necrosis factor- α

2 Nerve growth factor

3 Epidermal growth factor



نیازهای تغذیه‌ای افراد مسن

در صورتی که انحرافات تغذیه‌ای موحود ادامه یابد، تا سال ۲۰۳۰ یکی از هر پنج آمریکایی بیش از ۶۵ سال خواهد داشت. با این افزایش سن تصور شده، علاقه به تعیین نیازهای تغذیه‌ای افراد مسن افزایش یافته است. تحقیقات اخیر تغییر نیاز افراد مسن به چند ماده غذایی ضروری را نشان می‌دهند. برای مثال، جذب و مصرف ویتامین B_6 با افزایش سن کاهش می‌یابد. همبندی‌های غذایی به‌طور موافقی نشان داده‌اند که B_6 یک مشکل تغذیه‌ای بسیاری از آمریکایی‌ها می‌باشد و افراد مسن استثناء نیستند. بسیاری از آمریکایی‌های مسن کمتر از ۵۰٪ میزان RDA ویتامین B_6 را دریافت می‌کنند. بسیاری از بالغین مسن دچار گاستریت آتروفیک (کاهش تولید سید در معده) و کاهش تولید فاکتور داخلی هستند که منجر به جذب ضعیف ویتامین B_{12} می‌شود. میزان هموسیستئین خون که یک فاکتور خطر احتمالی آترواسکلروز، زوال عقلی و بیماری آلزایمر است، اغلب در افراد مسن بالا می‌باشد. هموسیستئین یک محصول فرعی متابولیسم DNA است و به‌طور طبیعی طی واکنش‌های بازماند اسید فولیک، B_{12} و B_6 به مسن، سیستئین متابولیزه می‌شود (۱۷-۲۰). بیبید، تنها با استفاده از مکمل این ویتامین‌ها معمولاً می‌توان میزان هموسیستئین را طبیعی نمود. ویتامین D نیز می‌تواند مشکل ساز باشد بسیاری از افراد مسن زمان زیادی را در تماس با نور خورشید سپری نمی‌کنند و تبدیل ۷-دهیدروکولسترول به ویتامین D در پوست و

$25-(OH)D$ به $1,25-(OH)_2D$ در کلیه با افزایش سن کاهش می‌یابد. این عوامل منجر به کمبود $1,25-(OH)_2D$ در افراد مسن می‌شود که نتیجه آن تعادل منفی کلسیم است. این تغییرات ممکن است در ایجاد پوکی استخوان نقش داشته باشد.

شواهدی برای افزایش نیاز به کروموم و روی نیز وجود دارد. به نظر می‌رسد بسیاری از افراد مسن مشکل تبدیل کروموم غذایی به کرومودولین دارای فعالیت بیولوژیکی دارند. کمبود کروموم می‌تواند با دیابت نوع ۲ در ارتباط باشد به‌طور مشابه، اکثر افراد مسن بین بیم تا دو سوم RDA مربوط به روی مصرف می‌کنند، و شرایطی نظیر گاستریت آتروفیک می‌تواند با جذب روی تداخل کند. علائم کمبود روی شامل از دست رفتن قدرت چشایی و ضعف سیستم ایمنی می‌باشد. تمامی این علائم در جمعیت مسن شایع می‌باشند و کمبود روی ممکن است در آن نقش داشته باشد. با این وجود، تمامی حررها بد نیستند. جذب ویتامین A با افزایش سن بیشتر شد و پرو پاکسازی کبدی آن کاهش می‌یابد، لذا ویتامین A برای مدت بیشتری در گردش خون باقی می‌ماند. نه تنها نیاز به ویتامین A با افزایش سن کاهش می‌یابد، بلکه افراد مسن همچنین می‌بایست دقت لازم برای اجتناب از مسمومیت با ویتامین A را داشته باشند. هرچند این موضوع سبب محدودیت انتخاب غذاها یا مکمل‌های مولتی ویتامینی نمی‌شود، ولی عموماً باید از مکمل‌های ویتامین A جداگانه دوری کنند.

شکندگی مویرگی می‌شود. کاری‌تین برای اشغال اسیدهای چرب زنجیر بلند به داخل میتوکندری مورد نیاز است (ص ۹۳۱) و کاهش میزان کاری‌تین ممکن است مسئول احساس خستگی همراه با کمبود ویتامین C باشد. از آنجایی که ویتامین C در غده آدرنال متمرکز می‌شود، ممکن است برای واکنش‌های هیدروکسیلاسیون ستر برخی کورتیکواستروئیدها، به‌خصوص در زمان استرس، مورد نیاز باشد. همچنین به نظر می‌رسد ویتامین C مسیرهای هدایت پیام و بیان ژنی موثر بر سول‌های آندوتیال عروقی را تعدیل کند. بالاخره، اسید آسکوربیک همچنین به عنوان یک عامل احیاءکننده غیرآزمی عمل می‌کند. برای مثال، بین ویتامین با احیاء یون فریک به فرو در معده، به جذب آهن کمک می‌کند. ویتامین C با حفاظت از ویتامین A، ویتامین E و برخی ویتامین‌های B در برابر اکسیداسیون، سبب صرفه‌جویی در آنها می‌شود. این ویتامین مصرف اسید فولیک را از طریق کمک به تبدیل فولات به تتراهیدروفولات یا تولید مشتقات پلی‌گلوتاماتی تتراهیدروفولات، افزایش می‌دهد.

علائم کمبود خفیف ویتامین C شامل شکنجگی مویی است که منجر به کبودی راحت و تولید پته‌شی^۱ (خونریزی‌های کوچک نوک سوراخ در پوست) و کاهش صلاحیت ایمنی می‌شود. آسکوربوت^۲ شکل شدیدتر کمبود این ویتامین است که همراه با تأخیر در بهبودی زخم، پوکی استخوان، خونریزی و کم‌خونی می‌باشد. پوکی استخوان حاصل ناتوانی در حفظ ماتریکس الی کلاژن استخوان می‌باشد که منجر به دمیرلیزاسیون می‌شود. کم‌خونی نتیجه خونریزی وسیع به همراه نقص‌هایی در جذب آهن و متابولیسم فولات می‌باشد.

ویتامین C به راحتی جذب می‌شود، به طوری که کمبود آن همیشه نتیجه کمبود غذایی و یا افزایش بدمی^۳ در هنگام سبزش شدید یا تروما، یک کاهش سریع در میزان ویتامین C سرم وجود دارد و بیشتر ذخایر ویتامین C بدن به ادرنال‌ها و یا ناحیه اسپیج دیده می‌رود. مشخص نیست که این حرکت به دلیل افزایش تقاضا به ویتامین C می‌باشد و یا تنها به دلیل توزیع مجدد طبیعی به نواحی می‌باشد که در آنجا نیاز بیشتر است. همچنین مشخص نیست که آیا مقادیر سرمی پایین ویتامین C سبب اختلال در عملکرد آن در بافت‌های دیگر بدن می‌شود. اشتراک نظر فعلی این است که کاهش میزان ویتامین C سرمی، نشانه افزایش تقاضا است، ولی توافق کمی در خصوص میزان آن وجود دارد.

استعمال دخانیات سبب کاهش میزان ویتامین C سرمی می‌شود. در حقیقت، RDAs افراد سیگاری روزانه ۱۱۰-۱۲۵ mg ویتامین C در مقابل ۷۵-۹۰ mg برای بالغین غیرسیگاری می‌باشد. به نظر می‌رسد آسپرین برداشت و بدمی C توسط سموم^۴ ای سفید خون را مهار کند. قرص‌های ضدبارداری خوراکی^۵ و کورتیکوستروئیدها نیز میزان سرمی ویتامین C را کاهش می‌دهند. در هر بیماری که این داروها را برای یک مدت طولانی مصرف می‌کند، به خصوص در صورتی که مصرف غذایی ویتامین C کمتر از حد مطلوب باشد، احتمال کمبود مرزی ویتامین C را باید در نظر گرفت.

استفاده از دوزهای بالای ویتامین C برای پیشگیری و درمان سرماخوردگی مورد بحث زیادی قرار دارد. در حالی که به نظر نمی‌رسد مکمل ویتامین C از سرماخوردگی پیشگیری کند، ولی ممکن است علائم را کاهش داده و دوره بیماری را کوتاه کند. نیاز به ویتامین C برای عملکرد طبیعی گلبول‌های سفید و یا کاهش میزان هیستامین توسط آن مطرح شده است. با وجود اینکه احتمالاً عوارض مصرف دوزهای بالای ویتامین C بیش از مصرف داروهای ضدسرماخوردگی نیست که به طور وسیعی مصرف می‌شوند، ولی لازم است به برخی عوارض جانبی مصرف ویتامین C توجه نمود. برای مثال، اگرالات متابولیت اصلی اسید آسکوربیک است. لذا مصرف بالای آسکوربات از نظر تنوری می‌تواند منجر به تولید سنگ‌های کلیوی در افراد مستعد شود. هرچند، اکثر مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین C اضافی اساساً به شکل آسکوربات و نه اگرالات دفع می‌شود. مادران بارداری که دوزهای بالای ویتامین C را مصرف می‌کنند، ممکن است نوزادانی را به دنیا آورند که به طور غیرطبیعی

باز بالایی به ویتامین C دارند، ولی این حالت به راحتی درمان می‌شود. بالا ویتامین C در ۲۰۰۰ mg در روز تنظیم شده است، زیرا مقادیر زیادتر آن می‌تواند منجر به اسهال در برخی افراد شود.

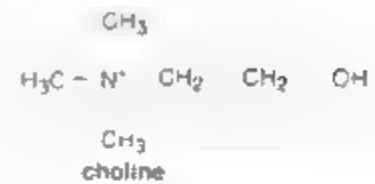
کولین و کارنی‌تن فعالیتهای متعددی را برعهده دارند.

موسوم است که کولین و کارنی‌تن به عنوان «محافظ‌های قلب» مطرح شده‌اند. این دو ماده در بدن وجود دارند و هرچند، حتی در بسیاری از حیوانات کولین به عنوان ضروری و کارنی‌تن به عنوان ضروری شریکی در نظر گرفته شده است کولین ۲۶-۲۱ جزی است و در تی سنتیل کولین لازم است که خود یک پروز-استر مهم در حفظ حافظه، کنترل حرکتی و فعالیت‌های دیگر می‌باشد. کولین همچنین پیش‌ساز برای ستر فسفاتیدیل کولین فسفاتیدیل کولین است و استیل کولین است که برای حفظ عملکرد غشاء، پیام‌رسانی داخل‌سلولی و انتقال لیپوپروتئین‌های با وزن مخصوص پایین به خارج کبد لازم می‌باشد. فسفاتیدیل کولین همچنین برای برداشت کلسترول از بافت‌ها لازم می‌باشد، زیرا سوسترایی برای لیپتین کلسترول آسیل ترانسفرار در انتقال معکوس کلسترول می‌باشد (ص ۹۷۶). بالاخره، کولین پیش‌ساز برای بتائین به عنوان یک دهنده متیل می‌باشد.

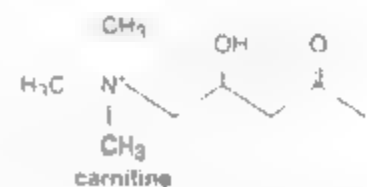
مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که حیواناتی که کمبود کولین در رژیم غذایی خود دارند، سطوح کاهشی حافظه در حیوانات موش می‌شود، این پس نشان داده‌اند که کولین به طرز مهمی در تکمیل کولین و بتائین سب کاهش مقادیر هموسیستین سرمی در موش می‌شود. هرچند، صلاحات موجود در یک نتیجه‌گیری قانع‌کننده در خصوص احتمال تکمیل کولین و بتائین بر روی خطر بیماری‌های قلبی-عروقی کافی نیستند. بخش قابل‌توجهی از نیاز روزانه کولین را می‌توان در داخل بدن با تبدیل فسفاتیدیل اتیل آمین به فسفاتیدیل کولین توسط آنزیم کبدی فسفاتیدیل اتان آمین N-متیل ترانسفرار (PEMT) برطرف نمود. از آنجایی که کولین در بدن قابل‌استر است و در مواد غذایی فراوان می‌باشد، کمبود کولین بسیار نادر است. مشکلات کبدی (کبد چرب و افزایش لائین آمینوترانسفرار) که به مکمل کولین پاسخ می‌دهند، در بیماران تحت تغذیه با محلول‌های غذایی غیرحیوانی فاقد کولین، دارای بای‌پس روده کوچک، و مبتلا به سیروز کبدی گزارش شده است. کولین در هنگام نمو جنینی لازم است، زیرا بر روی متیلاسیون DNA جنینی تأثیر می‌گذارد. خود این کولین به عنوان یک ماده مغذی شناخته شده است.

حیواناتی که فاقد آنزیمی برای PEMT هستند، در موش می‌باشد.

کارنی‌تن (شکل ۲۲-۲۶) برای انتقال اسیدهای چرب در عرصه عشاء میتوکندری مورد نیاز است. این ماده توسط صنعتی ساخته می‌شود و در موش می‌شود. در عرصه نریمی به نام کارنی‌تن آسیل ترانسفرار از کارنی‌تن برای تبدیل استیل کوA به اسیل کارنی‌تن



شکل ۲۱-۲۶ ساختمان کولین



شکل ۲۲-۲۶ ساختمان کارنی‌تن

و رادسازی کوآنزیم A استفاده می‌کند. این فرایند مهم است، زیرا منبع میتوکندریایی کوآنزیم A بسیار محدود بوده و ستر استیل کوا توسط پیرووات دهیدروژناز طی فعالیت شدید بسیار سریع‌تر از سرعت مصرف آن توسط چرخه اسید سیتریک است. لذا منبع کوآنزیم A سریعاً تجدید شده و واکنش پیرووات دهیدروژناز در غیاب واکنش کاربی‌تین استیل‌ترانسفراز خاموش می‌شود. بنابراین در عضله در حال فعالیت، کارنی‌تین برای متابولیسم اسید چرب و کربوهیدرات مورد نیاز می‌باشد.

از آنجایی که کاربی‌تین در بدن قابل سنتز است، برای بالین طبیعی سالم ضروری نیست. هرچند، در مجموع به عنوان ضروری شرایطی در نظر گرفته می‌شود، زیرا بافت‌های ژنتیکی متابولیسم کاربی‌تین در انسان شرح داده شده‌اند و برخی از آنها به مکمل کاربی‌تین پاسخ می‌دهند. کارنی‌تین برای ورزشکاران یک مکمل غذایی معروف است. هرچند برای اینکه کاربی‌تین مکمل اثری بر روی میزان کارنی‌تین عضله داشته باشد، لازم است همراه با کربوهیدرات کافی تجویز شود تا به میزان قابل توجهی مقدار انسولین سرمی را افزایش دهد. اکثر مکمل‌های کارنی‌تین که در فروشگاه‌ها وجود دارند، تأثیری بر میزان کاربی‌تین عضله ندارند.

۹-۲۶ • مواد معدنی اصلی

کلسیم نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی دارد

کلسیم فراوان‌ترین ماده معدنی موجود در بدن است. بیشتر کلسیم در استخوان قرار دارد، ولی میزان کمی از Ca^{2+} در خارج استخوان و در فرایندهای ضروری متنوعی فعالیت دارد. Ca^{2+} برای آنزیم‌های متعددی مورد نیاز می‌باشد؛ برخی پاسخ‌های هورمونی را وساطت می‌کند؛ برای انعقاد خون، انقباض عضلانی و تحریک‌پذیری عصبی - عضلانی طبیعی لازم می‌باشد. در حقیقت، یک دامنه نسبتاً باریک میزان Ca^{2+} با حیات سازگار است. از آنجایی که حفظ مقادیر ثابت سرمی Ca^{2+} بسیار حیاتی است، یک سیستم کنترل هموستاتیک استاندارد به وجود آمده است (شکل ۶-۲۶ را ببینید). میزان پایین Ca^{2+} سرمی تولید ۱، ۲۵-دی‌هیدروکسی کته‌کلسیفرول را تحریک می‌کند که خود سبب افزایش جذب روده‌ای Ca^{2+} می‌شود و، همراه با هورمون پاراتیروئید، جذب مجدد استخوانی را افزایش می‌دهد. لذا وقتی برای مدت طولانی میزان Ca^{2+} غذایی ناکافی است، تقریباً همیشه کلسیم استخوان‌ها از دست می‌رود.

با این حال، به دلیل وجود عوامل دیگری که بر روی دسترسی به Ca^{2+} تأثیر می‌گذارند، بیهارهای غذایی Ca^{2+} به میزان زیادی از یک فرد به فرد دیگر متفاوت است. برای مثال، ویتامین D برای مصرف مطلوب کلسیم لازم می‌باشد، در حالی که پروتئین غذایی اضافی ممکن است سبب دفع سریع‌تر Ca^{2+} شود. فعالیت سبب تسهیل در مصرف کلسیم جهت

تولید، مستخوان می‌شود. مطالعات تعادل کلسیم انجام شده بر روی بومیان پرویی^۱ که تماس زیاد با نور خورشید، فعالیت اضافی و رژیم‌های گیاهی کم پروتئین دارند، نیاز روزانه تنها ۳۰۰-۴۰۰ mg کلسیم را نشان می‌دهد. هرچند، مطالعات مشابهی که در این کشور انجام شده‌اند، همیشه نیازهای بیشتر و نشان داده‌اند و RDA روزانه در ۱۰۰۰-۱۳۰۰ mg تعیین شده است.

علائم کمبود Ca^{2+} مشابه علائم مربوط به کمبود ویتامین D می‌باشد، ولی امکان مشاهده علائم دیگری نظیر کرمپ‌های عضلانی در موارد کمبودهای مرزی وجود دارد. بخش قابل توجهی از کودکان و زنان بالغ فقیر کشور مقدار کافی Ca^{2+} را مصرف نمی‌کنند. این موضوع از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا این گروه‌های جمعیتی با نیازهای به‌خصوص بالای Ca^{2+} هستند. به همین دلیل، کنکره U.S برنامه WIC (زبان و کودکان کم‌سود) بر روی بررسی کلسیم و من کالسی^۲ی خانواده‌های فقیر در این کشور، برقرار بشوده یا دارای اطفال کم سن تصویب کرده است.

ممیزی‌های غذایی نشان می‌دهند که ۲۷-۳۴٪ جمعیت بالای ۶۰ سال، کمتر از EAR مربوط به Ca^{2+} مصرف می‌کنند. این گروهی است که بیشتر در معرض خطر پوکی استخوان قرار دارد که با از دست رفتن ماتریکس آلی استخوان و دمیترالیراسیون پیشرونده مشخص می‌شود. علل پوکی استخوان چندین مورد و گوناگون هستند، ولی احتمالاً بخشی از آن با متاهلسم Ca^{2+} در ارتباط است (بند باسی ۸، ۱۲۰). مصالحت خبر مطرح می‌کنند که مصرف ناکافی Ca^{2+} ممکن است منجر به افزایش فشار خون شود. این موضوع مورد توجه زیادی قرار دارد، زیرا اکثر رژیم‌های غذایی کم-سدیم (که برای بیماران مبتلا به فشار خون بالا توصیه می‌شود) همراه با محدودیت شدید فراورده‌های لسی می‌باشند که منابع اصلی Ca^{2+} برای آمریکایی‌ها هستند.

منیزیم برای بسیاری از آنزیم‌ها لازم می‌باشد

منیزیم برای فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها، به‌خصوص انواعی که نیز به یک کمپلکس $ATP-Mg^{2+}$ دارند و همچنین برای انتقال عصبی-عضلانی، مورد نیاز است. طی پردازش مواد غذایی محتوای Mg^{2+} به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد و ممیزی‌های غذایی اخیر نشان داده‌اند که متوسط مصرف Mg^{2+} در کشورهای غربی اغلب کمتر از EAR است. کمبود در الکلی‌ها، با مصرف برخی دیورتیک‌ها و در اسیدوز متابولیک رخ می‌دهد. علائم کمبود منیزیم شامل ضعف، سردرد، ریسک فسی است. مکمل Mg^{2+} ممکن است به پیشگیری تولید سنگ‌های اگرات کلسیم در کلیه کمک کند. همچنین در چندین مطالعه بالینی نشان داده شده است که مکمل Mg^{2+} فشار خون را کاهش می‌دهد و یک رابطه معکوس بین مصرف غذایی Mg^{2+} و خطر سکته وجود دارد.

1 Peruvian Indians

2 Women and Infant Children

رژیم غذایی و پوکی استخوان

اتفاق نظر قوی وجود دارد که سال‌های بین ۱۰ تا ۳۵ سالگی که طی آن تراکم استخوان به میزان حداکثر خود می‌رسد، مهم‌ترین زمان برای کاهش خطر پوکی استخوان است. حداکثر تراکم استخوانی که طی این سال‌ها می‌توان بدست آورد، بستگی به میزان مصرف کلسیم و فعالیت دارد، و احتمال تحلیل جلدی کلسیم استخوان‌های متراکم بعد از یائسگی کمتر می‌باشد. متأسفانه، اکثر زنان آمریکایی طی این سال‌ها کلسیم بسیار کمتری مصرف می‌کنند. RDA کلسیم روزانه برای زنان ۱۱ تا ۱۸ سال برابر 1300 mg (حداقل ۴ لیوان شیر در هر روز)، برای زنان ۱۹ تا ۵۰ سال برابر 1000 mg (حداقل ۳ لیوان شیر در هر روز) و برای بالای ۵۰ سال برابر 1200 mg (۴ لیوان شیر در هر روز) می‌باشد. برخی متخصصین معتقدند بارهای کلسیمی زنان بعد از یائسگی حتی می‌تواند بیشتر باشد. در سال ۱۹۹۴، یک پاتل مشترک NIH مربوط به پوکی استخوان، مصرف روزانه 1500 mg کلسیم توسط زنان بعد از یائسگی را مطرح نمود. متأسفانه، ماده مصرف کلسیم برای زنان ۱۹ ساله و بیشتر به حدود 500 mg در روز است و با توجه به توجه اخیر به مینرال‌ها در رژیم‌ها، به نظر می‌رسد که میزان دریافت کلسیم به حدی باشد که کاهش یافته است. تصاویر سه بعدی از بدن و میزان مصرف کلسیم در بدن که واضح می‌رسد چرا در درمان پوکی استخوان و پیشگیری از پوکی استخوان

مصرف کلسیم را نباید نادیده گرفت. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف کلسیم در دامنه روزانه $1000\text{--}1500\text{ mg}$ سبب می‌شود تا دارو یا درمان استروژنی تأثیر بیشتری در حفظ توده استخوان داشته باشد. با وجود اینکه بیشتر توجهات بر روی مصرف کلسیم است، با یادآوری است که استخوان‌ها تنها از کلسیم ساخته نمی‌شوند. در صورتی که رژیم غذایی دچار کمبود سایر مواد مغذی باشد، نگاه بکارگیری کلسیم برای تشکیل استخوان مختل خواهد شد. ویتامین C برای ماتریکس استخوان لازم می‌باشد و میزیم و فسفر اجزاء مهم ساختمان استخوان هستند و انواع مختلفی از مواد معدنی کمیاب، شامل مس، منگنز و بورون، برای تشکیل استخوان مهم می‌باشند. لذا در صورت وجود کمبود یکی از این مکمل‌ها، کلسیم ممکن است به شکل مطلوبی بکار گرفته نشود. ویتامین D برای جذب و بکارگیری کلسیم لازم است. این ویتامین شایسته توجه خاص می‌باشد، زیرا ممکن است مشکلی در افراد مسن باشد (ارتباط بالایی ۷-۲۶ را ببینید) و با وجود مشخصات خاص مربوط به توصیه‌های اخیر برای مصرف ویتامین D در افراد مسن ممکن است به حدی باشد که علاوه بر آن، فعالیت مناسب درست به اندازه درمان دارویی و رژیم غذایی کافی، برای پیشگیری از کاهش تراکم استخوان مهم می‌باشد.

۱۰-۲۶ • مواد معدنی کمیاب

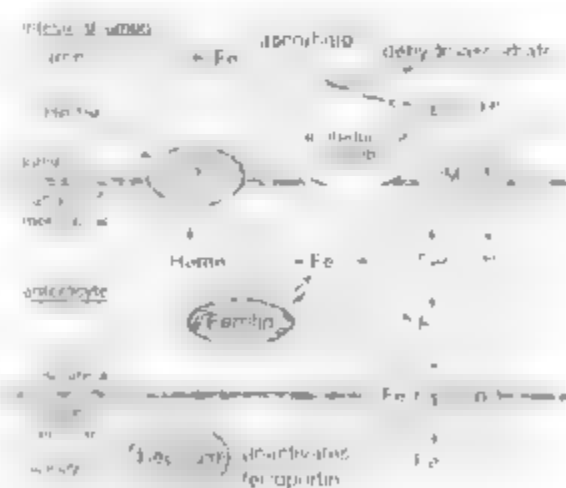
کمبود آهن سبب کم‌خونی و کاهش صلاحیت ایمنی می‌شود

آهن جزئی از هم موجود در هموگلوبین و میوگلوبین مورد نیاز برای انتقال O_2 ؛ میتوکروم که در انتقال میتوکندریایی اختراون نقش دارد؛ آنزیم‌های P_{450} که در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون شرکت دارند؛ و آنزیم لیزوزومی هیلوپراکسیداز مورد نیاز برای کشتن باکتری‌ها و سایر عوامل بیماری‌زا، می‌باشد. پروتئین‌های آهن غیرهمی بطور ریبونوکلوئید ردوکنار در تعدادی از واکنش‌های ردوکس نیز نقش دارند. لذا آهن برای انتقال O_2 ، متابولیسم انرژی، تکثیر سلولی، و دفاع ایمنی در برابر عوامل بیماری‌زا لازم می‌باشد. کل آهن بدن انسان ۳ تا ۴ گرم است. دو سوم این میزان در داخل بخش همی گسول‌های قرمز قرار دارد. در حالت طبیعی، گسول‌های قرمز تنها ۱۲۰ روز عمر می‌کنند؛ این به آن معنی است که روزانه گسول‌های قرمز حاوی حدود 20 mg آهن توسط سیستم رتیکولواندوتلیال تخریب

می شود خوشبختانه، تقریباً تمامی آهن دوباره مصرف می شود. تنها راه دفع حاد آهن در مردن و زنان یائسه، دفع سلول های روده و پوست می باشد که معادل روزانه ۱-۲ mg می باشد. حیوانات بی ناشی از غده های و سمان و همجین در سح حود در دیکال منجر به افزایش نیاز به آهن در این گروه های جمعیتی می شود. در صورتی که کارایی جذب ۱۵-۱۰٪ RDA، مردان بالغ صغی و نه ۱۰ mg در روز و زنان بالغ ۱۸ mg در روز می باشد. این میزان برای زنان باردار روزانه ۲۷ mg است. با وجود اینکه براحتی می توان روزانه ۸ mg آهن را از یک رژیم غذایی طبیعی به دست آورد، ۱۸ mg در بهترین شرایط مرزی می باشد و تقریباً هرگز نمی توان ۲۷ mg را به دست آورد. بهترین منابع غذایی شامل گوشت، حبوبات خشک^۱، میوه های خشک و فراورده های غلاتی غنی شده می باشند.

در حیوانات، آهن در جذب و توزیع در بدن به سه مرحله تقسیم می شود: ۱. جذب آهن در روده، ۲. انتقال آهن در خون و ۳. ذخیره آهن در بدن. آهن در روده از طریق واکنش فنتون^۲ تولید رادیکال های آزاد خطرناک کند و آهن آزاد موجود در گردش خون می تواند از رشد عوامل بیماری برای میکروبی حمایت نموده و سبب افزایش خطر عفونت های سیستمیک شود. لذا آهن در داخل سلول توسط فریتین و در داخل گردش خون توسط ترانسفرین پنهان می شود. آپوفریتین (واژه ای برای اشاره به فریتین قبل از اتصال به آهن) کمپلکسی متشکل از ۲۴ زیرواحد با ظرفیت اتصال به ۴۵۰۰ اتم آهن می باشد. هر کمپلکس پروفیرین مخصوص به خود در روده جذب می شود و به کبد می رسد. هر کمپلکس در کبد مقداری آهن در زیرواحد داده می شود که کل ۱۰۰ H در سلول های کبدی ذخیره می شود و قلب غالب است، در حالی که زیرواحد ۱۰ در کبد و طحال عذاب می باشد. ترانسفرین یک ریح پرمی پیتیدی واحد با دو جایگاه اتصالی است. وقتی آهن سبولی از ظرفیت اتصالی آپوفریتین قراتر می رود، به صورت مخلوط می شکلی از هیدروکسید آهن، فسفات آهن و پروتئین ها، در سطح خارجی فریتین تحت عنوان هموسیدرین^۳ در کبد، قلب، پانکراس و هیپوفیز رسوب می کند که منجر به احتلال در فعالیت عصبی می شود.

به دلیل اینکه دفع آهن (دفع سلول های بافتی و گلوله های قرمز) می تواند به شکل تنظیم نشده رخ دهد، تنظیم هموستاز آهن تقریباً به طور کامل در سطح برداشت آهن و انتقال از روده به گردش خون رخ می دهد. برداشت آهن توسط روده در شکل ۲۳-۲۶ خلاصه شده است. برداشت آهن هم در روده کارآمدتر می باشد، ولی در حال حاضر مکانیسم برداشت آهن هم مشخص نیست. همس پروتئین های آهن غیرهمی در محروی روده منجر به آرادساری آهن در وضعیت ۳+ می شود. برای ادامه متابولیسم آهن، وضعیت اکسیداسیون آن مهم می باشد. آهن در وضعیت ۲+ از عرض سبده های سبولی انتقال داده می شود و با وضعیت ۳+ ذخیره شده و یا انتقال داده می شود. لذا فری ردوکتازها و فرواکسیدازها نقش مهمی در متابولیسم آهن دارند. روده، Fe^{2+} توسط فست دی روده سبوی b دیودنومی (DCytb) جذب می شود. سبویات منبع صغی نمی و آهن جذب شده، در



شکل ۲۳-۲۶ برداشت و انتقال آهن توسط روده. محبت ها Drysb سبویکروم با فری ردوکتاز دیودنومی روده و DMT۱ اسفاد دهنده فلر دو ظرفی ۱

جدول ۲-۲۶ • تنظیم آنزیم‌های کلیدی درگیر در هومئوستاز آهن

عملکرد	مکانیسم تنظیمی	پروتئین
جذب روده‌ای آهن	IRE در 3' UTR	پروتئین‌هایی که بیان آنها در هنگام کمبود آهن افزایش می‌یابد
انتقال آهن از روده	تخریب وابسته به هپسیدین در زمان آهن بالا	DMT-1 روده‌ای
Fe ²⁺ به Fe ³⁺		فروپرتین
Fe ³⁺ به Fe ²⁺		سرولوپلاسمین
Fe ²⁺ به Fe ³⁺	IRE در 3' UTR	ترانسفرین
Fe ³⁺ به Fe ²⁺	IRE در 3' UTR	گیرنده ترانسفرین ^۱
دخیره در محل سلولی و کاهش انتقال روده‌ای	IRE در 5' UTR	پروتئین‌هایی که بیان آنها در هنگام فراوانی آهن افزایش می‌یابد
تخریب افزایش بیان هپسیدین	IRE در 5' UTR	آپوفرین
تسهیل تخریب روده‌ای	تخریب بیان توسط TFR2, HFE, HJV	کد ۱ و ۲
تسهیل به بدن	IRE در 5' UTR	هپس
		اسید امینولولیک مستاز

خون می‌شود، توسط دو پرواکسیداز، به نام‌های هفانستین و سرولوپلاسمین به وضعیت Fe^{3+} اکسیده می‌گردد. هر دوی این پرواکسیدازها در اکسیداسیون Fe^{2+} به Fe^{3+} در روده نقش دارند. پس به حد می‌رسد که بدن‌های کبک و مایه‌ای در محفظه روده، سرولوپلاسمین و هفانستین را به اکسیداسیون و هپسیدین در مایه‌های باون من هپسیدین معتمد به این موضوع پس حد، محدودی در هپسیدین کمبود من می‌رسد. به طوری که Fe^{3+} در گردش خون توسط ترانسفرین پنهان‌سازی و انتقال داده می‌شود. میزان ترانسفرین در شرایط کمبود آهن افزایش و در شرایط وجود آهن مازاد کاهش می‌یابد، ولی مقادیر ترانسفرین عموماً مازاد می‌باشد، به طوری که این اثر اهمیت به مراتب کمتری نسبت به تنظیم توسط سایر پروتئین‌های درگیر در حفظ هومئوستاز آهن دارد.

همان‌طور که در شکل ۲۵-۲۶ نشان داده شده است، ترانسفرین از طریق اتصال به گیرنده ترانسفرین^۱ (TfR1) برداشت می‌شود. دستجات کمپلکس ترانسفرین-گیرنده ایجاد حفره کرده و به طریق آندوسیتوز برداشت می‌شوند. او ناحیه‌ای که داخل آندوزوم اسیدی است، Fe^{3+} از ترانسفرین آزاد و توسط فری‌ردوکتاری به نام Streap3 احیاء می‌شود: Fe^{2+} حاصل توسط DMT-1 به داخل سینتوزول انتقال داده می‌شود. در این حالت، به دلیل pH پایین آندوزوم، فعالیت DMT-1 مطلوب می‌باشد. در انتهای این فرایند، گیرنده ترانسفرین به سطح سلول برمی‌گردد. بیان TfR1 تحت شرایط کمبود آهن افزایش می‌یابد و تحت شرایط آهن مازاد کم می‌شود. یک پروتئین همولوگوس به نام گیرنده ترانسفرین^۲ (TfR2) وجود دارد، ولی به نظر می‌رسد که اساساً به عنوان حسگر آهن عمل کرده و میزان آن تحت شرایط افزایش آهن زیاد می‌شود. Fe^{2+} سینتوزولی توسط یک انتقال‌دهنده به نام میتوفرین^۳

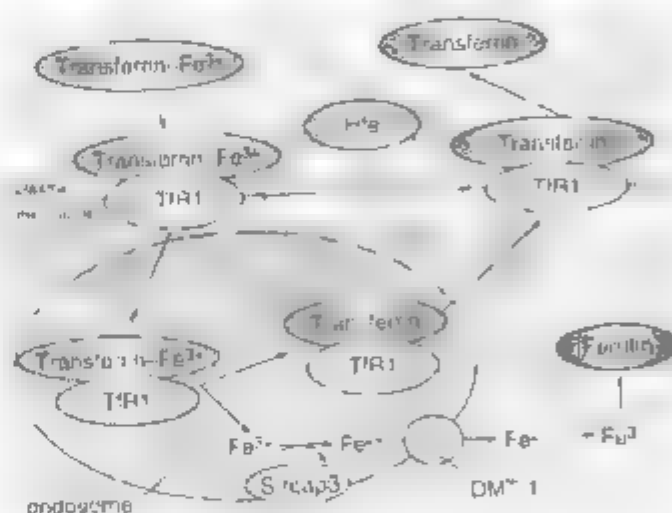
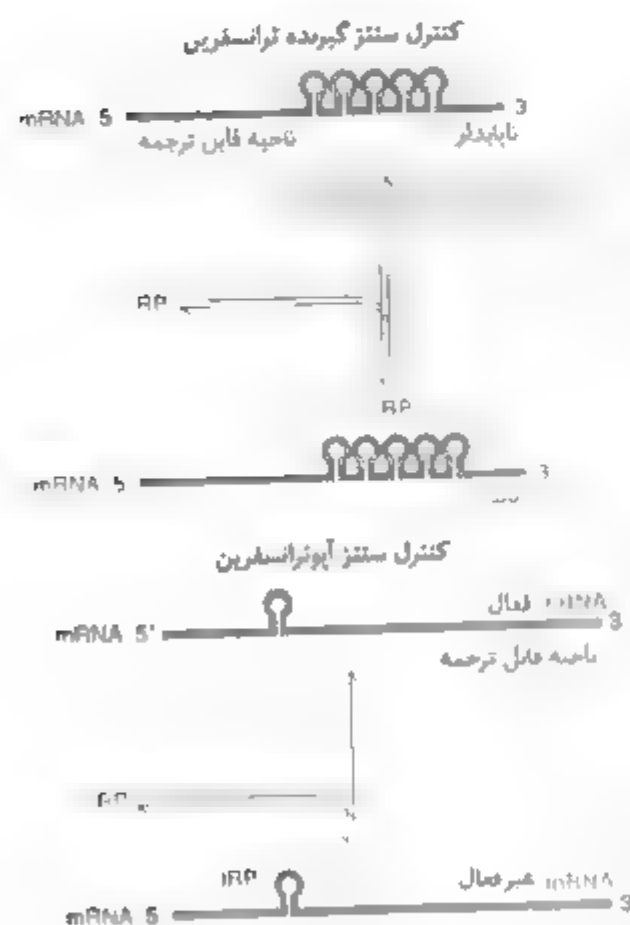
1 Transferrin receptor 1

2 Mitoferrin

سرولوپلاسمین و متابولیسم آهن

کمبود ولی به عدم وجود سرولوپلاسمین به عنوان یک پروتئین حاوی مس، همراه با بیماری ویلسون است؛ زیرا انتقال دهنده ATP7B مس که در بیماری ویلسون (OMIM 279۵۰۰) دچار نقص می‌باشد، برای تحویل مس به سرولوپلاسمین ضروری است و سرولوپلاسمین فاقد مس، ناپایدار می‌باشد. به دلیل اینکه مدرکی برای اختلال قابل توجه به حرکت درآمدن آهن در بیماری ویلسون وجود نداشت، قبلاً معتقد بودند که فعالیت فرواکسیدازی سرولوپلاسمین از نظر فیزیولوژیکی اهمیتی ندارد. هرچند، یک نقص ژنتیکی بسیار نادر در بیوستتز سرولوپلاسمین که در آن این پروتئین واقعاً در سرم وجود ندارد، منجر به افزایش قابل توجه محتوای آهن

کبد و مقادیر فریتین سرم شد. این بیماران دچار دیابت قندی، دژراسیون شبکیه، و تغییرات سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. دیابت و یافته‌های سیستم عصبی مرکزی به ترتیب با افزایش آهن پانکراس و مغز ارتباط دارند. کمبود سرولوپلاسمین همراه با کم‌خونی فقر آهن نیست، زیرا روده فرواکسیدازی دیگر به‌نام هفانستین دارد. هرچند، هر دو آنزیم سرولوپلاسمین و هفانستین حاوی مس هستند و به همین دلیل کمبود مس می‌تواند منجر به کم‌خونی فقر آهن شود. به علاوه، روی‌رسی ژن سرولوپلاسمین در کمبود آهن چهار برابر افزایش می‌یابد. لذا برخلاف ملاحظات اولیه، به نظر می‌رسد که سرولوپلاسمین نقش قابل توجهی در متابولیسم آهن ایفا می‌کند.



شکل ۲۵-۲۶ برداشت سلولی ترانسفرین.

به داخل سلول و کبدی نقش داده و توسط شبکه پوشش‌دار در داخل سلول به فرس IX داده می‌شود تا تولید هم شود (ص ۱۰۶۸).

جدول ۲-۲۶ نحوه تخصیص آنزیم‌های کلیدی درگیر در متابولیسم آهن را خلاصه کرده است. چندین مورد از این آنزیم‌ها در سطح ترجمه توسط عناصر پاسخ به آهن^۱ (IREs) و پروتئین‌های پاسخ به آهن^۲ (IRPs) تنظیم می‌شوند. شکل ۲۶-۲۷ نحوه پاسخ به این ساختمان‌های ساقه-قوس موجود در نواحی ترجمه‌نشده ۳' یا ۵' ملوکول‌های mRNA مربوط به سبب‌های درگیر در هموستاز آهن می‌باشد. پروتئین‌های پاسخ به آهن^۱ و IRP1 و IRP2 پروتئین‌هایی هستند که به IREs متصل می‌شوند و در سبب ۳' ناحیه ترجمه‌نشده، همبسته mRNA گیرنده ترانسفرین قرار می‌دهند. اتصال IRP سبب

شکل ۲۶-۲۷ کسرون سبب ترانسفرین و آپو ترانسفرین توسط عناصر پاسخ به آهن (IREs) و پروتئین‌های پاسخ به آهن (IRPs). A کسرون سبب گیرنده ترانسفرین B کسرون سبب آپو ترانسفرین

1 Iron responsive elements

2 Iron Responsive proteins

هموکروماتوز

هموکروماتوز، اولیه یک بیماری ژنتیکی سرریزی آهن است. بیماران مستعد هموکروماتوز دچار رسوب آهن در کبد، قلب و بافت بدوگریس حتی با مصرف طبیعی آهن غذایی هستند. نهایتاً رسوب آهن می‌تواند منجر به سیروز، کاردیومیوپاتی، دیابت و سایر مایه‌های اندوکرینی شود. در اکثر موارد، سرریزی آهن ثانویه به کاهش بیان هپسیدین می‌باشد که منجر به ناتوانی در تنظیم کاهشی مناسب بیان فروپروتین در مواقع اضافی آهن می‌شود. تنظیم بیان هپسیدین در شکل ۲۶-۲۷ خلاصه شده است. معمول‌ترین شکل هموکروماتوز (OMIM ۲۳۵۲۰۰) حاصل جهش هموزیگوس Cys282Tyr در HFE می‌باشد. از نظر این جهش، حدود ۹٪ جمعیت U.S. هتروزیگوس و ۰.۲۵٪ هموزیگوس هستند. هموکروماتوز حاصل از این نقص ژنتیکی نسبتاً خفیف می‌باشد، به طوری که شروع در میانسالی بوده و میزان نفوذ کامل است و بسیاری از بیماران تنها شدت خفیفی از بیماری را نشان می‌دهند.

همان‌طور که می‌توان انتظار داشت، جهش در اکثر ژن‌های دیگر درگیر در تنظیم بیان هپسیدین می‌تواند منجر به هموکروماتوز شود. جهش‌های دیگر در HFE می‌تواند منجر به هموکروماتوز حاصل از حذف هموزیگوس TFR2 قندری شدیدتر از جهش هموزیگوس HFE است. جهش‌های هموزیگوس در هموفیلین یا هپسیدین

سبب یک شکل بسیار شدید هموکروماتوز، تحت عنوان هموکروماتوز جوانان، می‌شود. بیماران درمان‌شده مبتلا به هموکروماتوز جوانان معمولاً دچار سرریزی آهن و آسیب به کبد و سایر اعصاب خود در جوانی می‌شوند. بالاخره، جهش‌های فروپروتین دو نوع هستند، جهش‌های حذف فعالیت منجر به کم‌حس می‌شوند، در حالی که جهش‌های بد معنی که سبب ناتوانی در تنظیم بیان هپسیدین می‌شوند، همراه با هموکروماتوز هستند. برای پیشگیری از علائم هموکروماتوز مؤثر است. به افراد مبتلا به هموکروماتوز ارثی بزر پیشنهاد می‌شود که از غذاها و مکمل‌های حاوی مقادیر بالای آهن و ویتامین C اجتناب کنند. متأسفانه، بسیاری از افراد تا زمان پیشرفت علائم متوجه ابتلا به هموکروماتوز ارثی نمی‌شوند. این موضوع منجر به بحث سیاست بهداشتی عمومی در خصوص افزودن آهن به مواد غذایی شده است. افزودن آهن به مواد غذایی برای پیشگیری از کمبود آهن در کودکان کم سن و زنان باردار صورت گرفته است، و از این نظر نیز مؤثر بوده است. هرچند، دو کشورهایی نظیر سوئد که ۲۲٪ متوسط مصرف آهن در غذاهای خود را به آهن اضافی می‌افزایند، با افزایش خطر کمبود آهن مردان دارای مقادیر سرمی بالای آهن هستند و ۲٪ دچار آهنی دارند که نشانه هموکروماتوز مراحل ابتدایی است.

نجدیدی نظیر برنامه WIC بر روی مواد غذایی غنی از آهن تأکید دارند. هرچند، از آنجایی که مصالحت‌های اخیر مطرح نموده‌اند که زیادی مصرف آهن ممکن است خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش دهد، احتمال دارد مکمل آهن و مصرف غذاهای غنی سازی شده با آهن برای مردان طبیعی و زنان بعد از یائسگی مناسب نباشد. آهن اضافی می‌تواند منجر به حالت مادر هموکروماتوز شود که در آن مقادیر آهن بسیاری از بهت‌ها به شکل غیرطبیعی بالا است که منجر به احتلال در عملکرد کبد، پانکراس، و قلب و همچنین افزایش رنگدانه پوست می‌شود (ارتباط بالایی ۱۰-۲۶). همچنین گاهی هموکروماتوز در بیماری کبدی و کم‌خونی‌های همولیتیک مزمنی نظیر لث-تالاسمی دیده می‌شود که نیازمند انتقال خون هستند.

یُد در داخل هورمون‌های تیروئیدی قرار داده می‌شود

یُد غذایی به شکل مؤثری جذب و به غده تیروئید انتقال داده می‌شود تا در این محل به مصرف ستر تری‌یُدوتیروئید و تیروکسین برسد. فعالیت این هورمون‌های تیروئیدی در جهت تنظیم



آزمایش‌های بالینی برای کم‌خونی فقر آهن و هموکروماتوز

از چندین آزمایش بالینی می‌توان برای تعیین وضعیت آهن استفاده نمود. کم‌خونی عموماً منجر به کاهش هموگلوبین (طبیعی برابر $15.1-13.1$ gm/dL برای زنان و $17.2-13.8$ gm/dL برای مردان) و هماتوکریت (درصد گلوله‌های قرمز خون در خون کامل؛ طبیعی برابر $43-36\%$ برای زنان و $53-47\%$ برای مردان) می‌شود. کم‌خونی فقر آهن با یک کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک مشخص می‌شود که به معنی اندازه کوچکتر و رنگ کمتر گلوله‌های قرمز خون نسبت به حالت طبیعی به دلیل کاهش محتوای هموگلوبین می‌باشد. مقادیر کمی از فریتین به دلیل نوسازی طبیعی سول وارد گردش خون می‌شود (میرن طبیعی برابر $150-12$ ng/mL برای زنان و $300-12$ ng/mL برای مردان) و مقادیر فریتین سرمی متناسب با مقادیر فریتین سلولی می‌باشد. در کم‌خونی فقر آهن تقریباً فریتین در سرم وجود ندارد و در مواقع سرریزی آهن فریتین سرم افزایش می‌یابد. آهن سرم (طبیعی $60-170$ mcg/dL) و حداکثر ظرفیت اتصال به آهن (TIBC) تراسترین سرم ($240-350$ mcg/dL) اغلب

در کم‌خونی فقر آهن و هموکروماتوز به صورت معکوس تغییر می‌کند.

۲۰ تا ۵۰٪ مورد استفاده قرار می‌گیرند که یک نشانگر بسیار حساس وضعیت آهن است.

کم‌خونی فقر آهن عموماً براساس مقادیر پایین هموگلوبین و هماتوکریت همراه با یک مورفولوژی میکروسیتیک و هیپوکرومیک گلوله‌های قرمز خون تشخیص داده می‌شود. آهن سرم، فریتین سرم، و TIBC نیز ممکن است به عنوان آزمایش‌های تأییدی مورد استفاده قرار گیرند. اغلب از آهن سرم و TIBC برای تشخیص هموکروماتوز استفاده می‌شود. در هموکروماتوز میزان آهن سرم بالا، TIBC پایین یا طبیعی و شیب تراسترین بالا می‌باشد. مقادیر تراسترین سرمی را می‌توان اندازه‌گیری نمود، ولی از آن بیشتر برای ارزیابی عملکرد کبد یا وضعیت تعدیه‌ی بیمار استفاده می‌شود. از آنجایی که تراسترین در داخل کبد ساخته می‌شود، در بیماری کبدی پایین خواهد بود. مقادیر تراسترین همچنین زمانی کاهش می‌یابد که پروتئین کافی در رژیم غذایی وجود ندارد و به همین دلیل این آزمایش را می‌توان برای پایش وضعیت به کار برد.

میزان متابولیسم پایه بالغین و رشد و نمو کودکان است. مقادیر کمی هورمون‌های تیروئیدی مادری به‌خصوص برای نمو معزجین مهم است. ماهی آب شور بهترین منبع غذایی طبیعی ید می‌باشد و در گذشته گروه‌های جمعیتی که در نواحی دور از دریا زندگی می‌کردند، مبتلا به بیماری کمبود آندمیک گوتر بودند که نوعی بزرگی (گاهی وسیع) غده تیروئید می‌باشد. از آنجایی که ید به‌طور معمول به نمک آشپزخانه اضافه می‌شود، گوتر نسبتاً کمیاب شده است. هرچند در برخی نواحی دور از دریا، همچنان تا ۵٪ جمعیت مبتلا به اشکال خفیف گوتر هستند.

روی برای بسیاری از پروتئین‌ها مورد نیاز است

روی قسمتی از مرکز کاتالیزیک بیش از ۳۰۰ متالوآزیم، شامل RNA و DNA پلیمرها، فسفاتاز قلبی، و کریزیک نیدرار، است. به‌علاوه این یون تولید انگشتان روی (Zn^{2+}) با Ca^{2+} و Mg^{2+} در جذب کلسیم و فسفر در روده و کلسیم در استخوان (که منجر به پایداری ساختمانی استخوان می‌شود) دیگر می‌شود. انگشتان روی اتصال پروتئین‌ها را به DNA تسهیل می‌کند و موتیف‌های معمولی در فاکتورهای رونویسی و گیرنده‌های هورمونی هستند. این موتیف‌ها همچنین برای تعاملات پروتئین-پروتئین مهم می‌باشد و در بسیاری از

مس کوفاکتوری برای آنزیم‌های مهم می باشد.

آنزیم‌های مهم حاوی مس شامل سرولوپلاسمین و همتستین (آهن را برای تسهیل در اتصال به ترسفرین اکسیده می‌کند)، سیتوکروم c اکسیداز (انتقال الکترون)، دوپامین β- هیدروکسیلاز (مس در سبب آن، لیریل اکسیداز (ایجاد اتصال عروقی در کلاژن)، سوپراکسید دیس مولار (در سبب آن، تیروزیناز (تولید رنگدانه)، موآکسیژناز پپتیدیل گلیسین α- آمینو اسید (متابولیسم نوروترانسمیتر) و C_{18}, Δ^9 دسچوراز (افروندن پیوند دوگانه به اسیدهای چرب زنجیر بلند) می‌باشند. C_{18}, Δ^9 دسچوراز مسئول تبدیل اسید استئاریک (یک اسید چرب اشباع شده ۱۸ کربنه) به اسید اولئیک (یک اسید چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه ۱۸ کربنه) می‌باشد. این موضوع نشان می‌دهد که چرا اسید استئاریک عددی همانند سایر اسیدهای چرب اشباع شده، میزان کلسترول خون را افزایش نمی‌دهد. علائم کمبود مس شامل کم‌خونی، هیپرکلسترولمی، دمیرالیزاسیون استخوان، لکوپنی (کاهش گلبول‌های سفید خون)، شکنندگی عروق بزرگ، و دمپیناسیون بافت عصبی هستند. کم‌خونی انعکاسی از کاهش فعالیت سرولوپلاسمین و همتستین می‌باشد. دمیرالیزاسیون استخوانی و شکنندگی عروقی می‌توانند مستقیماً به دلیل نقش در تولید کلاژن و الاستین باشند. هیپرکلسترولمی ممکن است با افزایش نسبت اسیدهای چرب اشباع به غیراشباع در یک پیوند دوگانه

دری ۱۸ کربنه به پیوند دوگانه، سبب کاهش فعالیت آنزیم C_{18}, Δ^9 دسچوراز می‌شود.

برداشت سلولی مس توسط یک انتقال‌دهنده مس به نام $CTR1$ کاتالیز می‌گردد که تمایل بالایی دارد. در موش‌های حاکی غیرفعال‌سازی ژنتیکی $CTR1$ ، برای جین‌کشی شده است. خروج مس از سلول توسط دو $ATPase$ انتقال‌دهنده مس، شامل $ATP-7A$ و $ATP-7B$ ، کاتالیز می‌شود. $ATP-7A$ در اکثر بافت‌ها، به غیر کبد، یافت می‌شود و برای خروج مس از سلول‌های روده ضروری است. $ATP-7B$ به بیشترین میزان در کبد و معز وجود دارد و مسئول خروج مس از این بافت‌ها می‌باشد. عضلات‌های داخل سلولی مس موقعیت سلولی $ATP-7A$ و $ATP-7B$ را تنظیم می‌کند. وقتی میزان مس پایین است، هم $ATP-7A$ و هم $ATP-7B$ اساساً در داخل شبکه گلژی ترانس قرار دارند. هرچند، وقتی میزان مس بالا است، $ATP-7A$ به سطح قاعده‌ای-طرفی^۱ و عشاء پلاسمایی سلول‌های مخاطی روده انتقال داده شده تا مس را به داخل گردش خون منتقل کند. و $ATP-7B$ به کانالیکول‌های صفراوی انتقال داده شده تا مس را به داخل صفرا ترشح کند. کمبود مس نسبتاً مادر است و معمولاً تنها به دلیل مصرف زیادی روی (به دلیل رقابت روی و مس برای جذب)، سندروم منکرز^۲ دیده می‌شود که یک بیماری ارثی مرتبط با X نسبتاً مادر همراه با نقص در انتقال‌دهنده $ATP-7A$ می‌باشد. بیماری ویلسون^۳ یک بیماری اتورومال مغلوب است که منجر به سرباری می‌شود و همراه با نقص در انتقال‌دهنده $ATP-7B$ می‌باشد (ارتباط بالینی ۱۲-۲۶).

1 Basolateral surface

2 Menkes syndrome

3 Wilson disease

بیماری‌های متابولیسم مس

بیماری مکر (OMIM ۳۰۹۴۰۰) یک ناهنجاری وابسته به X می‌باشد که با کمبود کلی مس مشخص می‌گردد. این بیماری حاصل جهش‌هایی در انتقال‌دهنده ATP7A مس می‌باشد که با توانایی سنتزهای مداخلی روده در انتقال مس به داخل گردش خون نداخل می‌کند. علائم بیماری مکر شامل عقب‌ماندگی ذهنی، عقب‌ماندگی رشد، هیپوترمی، پوست و معاضل شل، کاهش رنگدانه‌ها، و موی تاب‌دار می‌باشد که به دلیل ناتوانی در افزودن مس به آبریم‌های وابسته به مس به وجود می‌آید. مبتلایان به کاهش شدید فعالیت ATP7A طرف ۲ تا ۴ ماه علائم را نشان می‌دهند و به مدت بعد از سه سالگی زنده می‌مانند. درمان شامل تحویز کمپلکس مس-هیستیدین می‌باشد که تنها تا حدودی موفق می‌باشد.

بیماری ویلسون یک بیماری انزیمال مغلوب می‌باشد که با سرباری مس، به خصوص در کبد و معر، مشخص می‌گردد. این بیماری در نتیجه

جهش‌هایی در انتقال‌دهنده ATP7B مس ایجاد می‌شود که مانع خلاصی کبد و بافت عصبی از مس اضافی می‌گردد. تجمع مس در کبد منجر به سیروز، هپاتیت مزمن و به‌دینا نارسایی کبدی می‌شود. تجمع مس در مغز منجر به علائم پارکینسون، تشنج و علائم روانی می‌گردد. مس همچنین به صورت یک حلقه طلایی-قهوه‌ای مشخص، به هم حلقه کیزر-فلیچر^۱، در اطراف محیط قریه تجمع می‌یابد. درمان بیماری ویلسون شامل محدودیت غذاهای حاوی مس و افزایش مصرف روی غذا برای کاهش جذب روده‌ای مس و استفاده از عوامل شلات‌کننده (برداشت‌کننده) مس بطور پی‌سیلامین و تریپتین برای افزایش دفع مس از بدن می‌باشد. در صورت شروع به موقع، این درمان‌ها بسیار مؤثر هستند.

1 Kayser-Fleischer ring

2 trientine

کرومیوم حرنی از کرومودولین است

کرومیوم حرنی از یک پروتئین با وزن مولکولی پایین به کرومودولین^۱ است که اثرات انسولین را از طریق تسهیل اتصال انسولین به گیرنده خود و پیام‌رسانی کیاری گیرنده، تقویت می‌کند. علامت اصلی کمبود کرومیوم احتلال در تحمل گلوکز می‌باشد که به دلیل کاهش تاثیر انسولین می‌باشد. به نظر می‌رسد کمبود کرومیوم در افراد سالم نادر است. هرچند، دیابت منحر به افزایش دفع ادراری کرومیوم می‌شود که خود می‌تواند با گذشت زمان منحر به کمبود کرومیوم شود. به نظر می‌رسد مکمل کرومیوم سب بهود کنترل گلوکز خون در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می‌گردد.

سلیوم در سلنوپروتئین‌ها یافت می‌شود

سلیوم در حدود ۲۵ سلنوپروتئین انسانی قرار داده می‌شود که شامل گلوفاتینون پراکسیداز، فسولید-هیدروپراکسید، تیوردکسین ردوکتاز، یدوتیرویین دبدبار، سلنوپروتئین P، سلنوپروتئین GPx4 کپسول اسپرم، و سلنوپروتئین W عضلانی می‌باشند. این پروتئین‌ها حاوی یک یا چند ریشه سلنوسیتین هستند که در هنگام ترجمه اضافه می‌گردند (ص ۲۸۹) برای قرارگیری سلنوسیتین در داخل پروتئین بیا به یک سلنوسیتین-tRNA اختصاصی می‌باشد که به کدون‌های UGA در ملکول‌های mRNA ای اتصال می‌یابد که یک ساختمان

1 Chromodulin

متأسفانه، امکان جایگزینی تمامی مواد غذایی، به خصوص مواد معدنی کمیاب و مواد غذایی گیاهی نظیر کارتنوئیدها، وجود ندارد که در هکمه - دست می روند. غذاهای بدلی ' یک مشکل خاص را به همراه دارد. به معمولاً به جند دلیل طریقت کامل نیستند برای مثال، در این کشور پیر بدلی و milk-shakes، نوعی نوشیدنی حاوی شیر و سبزی (به میزان زیادی فروخته می شود. اینها معمولاً حاوی پروتئین و کلسیم هستند که فرد از غذای جایگزین شده انتظار دارد، ولی اغلب فاقد زیسوفلاوئیدی هستند که انتظار می رود که بتوان از آنها به دست آورد. غذاهای سریع کالری و چربی بالا دارند، در حالی که ویتامین و مواد معدنی آنها پایین است. برای مثال، غذای سریع^۲ استاندارد بیش از ۵۰٪ کالری م - دست روز یک فرد بالغ متوسط را فراهم می کند، در حالی که کمتر از ۱۵٪ - دست A، دست B و دست C / ۳۰ بونیس، اسید فولیک و اسید پانتوتیک را در اختیار قرار می دهد. متأسفانه، بیشتر بحث های اخیر بر روی خوب یا بد بودن این تعبیرات غذایی بوده است. این موضوع به راحتی می تواند نادیده گرفته شدن موضوع اصلی می شود. واضح است که در صورت انتخاب غذاهایی برای وعده های دیگر که ارزش کالری کمتری دارند و عی از مواد معدنی هستند، می توان یک غذای متعادل را به دست آورد که شامل مقداری از غذاهای بردارش شده، بدلی و سریع باشد. بدون این جبران، رژیم غذایی متعادل به یک افسانه تبدیل می شود.

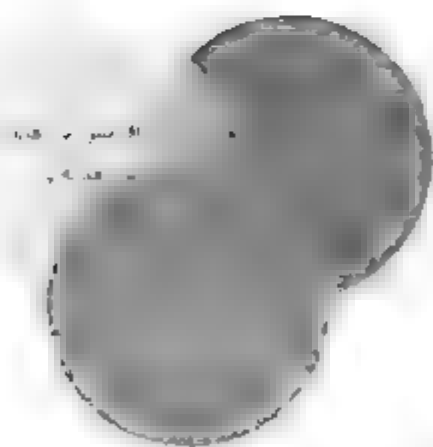
۱۲-۲۶. ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای در موارد بالینی

ممکن است بعد از ممیزی ریز معری‌های اصلی و نقش‌های بیوشیمیایی آنها، فرایند ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای یک بیمار به‌طور کارسختی باشد. سه عامل می‌تواند در ایجاد کمبودهای غذایی همکاری داشته باشند: غذای ضعیف، سوء جذب و افزایش نیاز غذایی. تنها زمانی در یک فرد خطر کمبود علامت‌دار قابل توجه می‌شود که دو یا هر سه این موارد با یکدیگر همپوشان شوند (شکل ۲۸-۲۶). برای مثال، اطفال و کودکان کم سر و کمره به آهن، کلسیم و پروتئین را دارند. ممیزی‌های غذایی نشان می‌دهد که بسیاری از آنها رژیم‌های غذایی با مقادیر ناکافی آهن را دارند و رژیم‌های غذایی برخی حاوی مقادیر کم کلسیم است. پروتئین به‌درست مشکل ساز است، مگر اینکه کودک گباءخوار مطلق باشد. لذا در مورد اکثر کودکان، توجه تغذیه‌ای اصلی بر روی آهن و کلسیم می‌باشد. حیوانات

معمولاً به مقدار کمی آهن و کلسیم نیاز دارند. در انسان، میزان نیاز به آهن و کلسیم بسته به سن و جنسیت متفاوت است. در جدول زیر، میزان نیاز روزانه به آهن و کلسیم برای افراد بالغ و کودکان مشخص شده است.

گروه سنی	نیاز روزانه به آهن (mg)	نیاز روزانه به کلسیم (mg)
بزرگسالان	۱۰-۱۵	۱۰۰۰-۱۲۰۰
کودکان	۷-۹	۳۰۰-۴۰۰

در تمام حادگی و شیردهی نیاز بیشتری به تمامی این مواد دارد. در صورت لزوم، باید با پزشک مشورت شود تا دوز مناسب تعیین گردد.

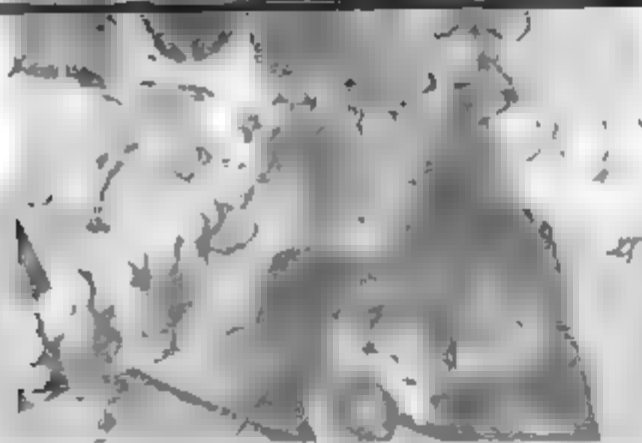


۶۸ ۶۷ عنوانی که بر وضعیت بعدیه ی فردی
بازرسی گذارید تا پس بسازد که فاکتور حفظ مهم
بعضی وضعیت بعدیه و بسازد که فاکتور حفظ
حفظ بعدیه بر یک فاکتور بعدیه شود و بعد
حفاظت که بعد از فاکتور وجود و بعد از فاکتور
بناهی سیر، تاریخی، ارضانی یا هرکری، برخی علائم کمبودهای
عذیبی را داشته باشد

نظامندی در حال غربالگری برای چندشکمی‌های متداول هستند. اکثر این چندشکمی‌ها اثری بر روی فعالیت آنزیمی و یا بیاورهای غذایی ندارند. هرچند مثال‌های دیگری از چندشکمی‌ها نیز مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که بر روی وضعیت تغذیه‌ای و خطر بیماری تأثیر می‌گذارند، و احتمال آن می‌رود که تعداد بیشتری از آنها در آینده کشف شوند. (۲)

بی‌ژنتیک تغذیه‌ای^۱ تغییراتی در متیلاسیون DNA، تغییرات بعد از ترجمه هیستونی و سایر تغییرات کروماتینی را تشریح می‌کند که تحت تأثیر مواد غذایی قرار می‌گیرند. این تغییرات خصوصیت مهمی از مواد غذایی هستند (فولات، ویتامین B₁₂، کولین و متوین) که در واکنش‌های متیلاسیون سلولی نقش دارند، ولی ممکن است مواد غذایی دیگر به این دسته باشند. (۳) توانس کریپتومیک تغذیه‌ای^۲ اثر مواد غذایی بر روی بیان ژن را تشریح می‌کند. این خصوصیت مهمی از ویتامین‌های محلول در چربی (ویتامین‌های A و D) هستند که به گیرنده‌های هسته‌ای اتصال یافته و مستقیماً بر روی بیان ژن تأثیر می‌گذارند، ولی همچنین به نظر می‌رسد خصوصیتی از چندین ویتامین آنتی‌اکسیدان باشد که بر روی مسیرهای پیام‌رسانی ردوکس تأثیر می‌گذارند که بیان ژن را تنظیم می‌کند.

نوتری ژنومیک پتانسل تغییر رویه تغذیه بهداشتی بالینی و عمومی را دارد. نوتری ژنومیک می‌تواند منجر به رهمودهای تغذیه‌ای و غذایی ژنوم-محور^۳ برای پیشگیری از بیماری، بررسی‌های جدیدی در زمینه بی‌پساکت، درمان‌های جدید، و اصلاح تغذیه‌ای بهداشتی عمومی با هدفمندسازی بهتر برای به حداکثر رساندن فواید و به حداقل رساندن ضرر شود. این موضوع به خصوص زمانی مهم است که به انواع تدخلات تغذیه‌ای توجه داریم که خطر بیماری‌های چندعاملی نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، چاقی، دیابت نوع ۲ و سرطان را کاهش می‌دهند. اکثر مطالعات مداخله‌ای مقیاس-بزرگ جاری بر روی اثرات مواد غذایی مختلف بر روی خطر آن بیماری‌ها در کل جمعیت متمرکز می‌باشند. با افزایش تمرکز بر روی معده‌هایی که بر روی آن بیماری‌ها در زیرجمعیت‌هایی با تعریف ژنتیکی بر روی آن بیماری‌ها تأثیر خواهند داشت، در آینده احتمالاً آن مطالعات منسوخ خواهند شد (بحث مکمل ویتامین B₁₂ و خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در قسمت ۴-۲۶ ببینید).



درشت مغذی ها: اثرات متابولیکی و مفاهیم سلامتی

مقاله پر - چربی برای دیابتی ها	ارتباطات بالینی	۲۷-۱ • مقدمه ۱۴۶۲
۱۴۷۸	۲۷ ۱ رژیم غذایی گیاهی و نیازهای	۲۷-۲ • متابولیسم انرژی ۱۴۶۲
اسیدهای چرب یا چند پیوند	پروتئین - انرژی کودکان ۱۴۶۷	۲۷ ۳ • متابولیسم پروتئین ۱۴۶۳
دوگانه برای بیماری قلبی ۱۴۸۲	۲۷-۲ • مصرف غذایی پروتئین و بیماری	۲۷ ۴ • سوءتغذیه پروتئین - انرژی ۱۴۶۸
۲۷ ۶ • ۲۷ ۳ • ۲۷ ۴ • ۲۷ ۵ • ۲۷ ۶ • ۲۷ ۷ • ۲۷ • ۲۷ ۹ • ۲۷-۱۰	کالری ۱۴۶۸	دریافت مازاد پروتئین ۱۴۷۰
دریافت کربوهیدرات و مبران	فراهم سازی پروتئین و کالری	۲۷ ۶ • کربوهیدرات ها ۱۴۷۶
تری آسید گلیسرول های سرمی	کافی برای بیماران بستری در	۲۷-۷ • چربی ها ۱۴۷۷
۱۴۸۷	بیمارستان ۱۴۶۹	۲۷ • فیبر ۱۴۷۹
	بارگیری کربوهیدراتی و تحمل	۲۷ ۹ • ترکیب درشت مغذی های غذایی ۱۴۸۰
	ورزشی ۱۴۷۷	۲۷-۱۰ • نوتریوتیک و ترکیب غذایی ۱۴۸۶
	رژیم غذایی پر - کربوهیدرات در	

مفاهیم کلیدی

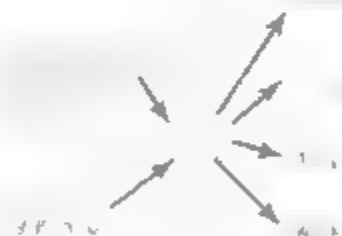
- تعادل انرژی ارتباط بین خوردن انرژی و مصرف انرژی است. تعادل نیترژنی ارتباط بین دریافت نیترژن و دفع نیترژن است.
- اسیدهای آمینه ضروری می باشد در رژیم غذایی موجود باشند. ندرتی بیوتی در رمان رشد، تروما و بیماری افزایش می یابد.
- یوحسب سن بیمار و شرایط تشدیدکننده، سوء تغذیه پروتئین - انرژی می تواند به اشکال مختلف نمایان شود، ولی یک سیمای معمول آن ضعف عملکرد ایمنی است که منجر به کاهش مقاومت در برابر عفونت می شود.
- چاقی همراه با مقاومت انسولینی است و مشکلات قابل توجهی را برای سلامتی به وجود می آورد.
- معمول ترین اشکال عدم تحمل کربوهیدرات شامل دیابت قندی و کمبود لاکتاز می باشند.
- میزان و نوع چربی های موجود در رژیم غذایی ممکن است در مدت مشکلاتی را برای سلامتی بوجود آورند.
- ترکیب غذایی مطلوب از فردی به فرد دیگر متفاوت است.

۱-۲۷ • مقدمه

مطالعه تغذیه در انسان را می‌توان به سه بخش تقسیم نمود: کم‌تغذیه، پرتغذیه^۱ و تغذیه ایده‌آل^۲. توجه اصلی در این کشور بر روی حالت کم‌تغذیه متمرکز نمی‌باشد، زیرا هم اکنون بیماری‌های کمبود-تغذیه بسیار نادر هستند. هرچند، حالت پر تغذیه مشکل به‌خصوص جدی در کشورهای توسعه‌یافته است. برآورد اخیر نشان می‌دهد که بیش از ۳۴٪ جمعیت ایالات متحده چاق^۳ هستند و ۳۲٪ آنها اضافه وزن^۴ دارند؛ از طرف دیگر، چاقی همراه با افزایش خطر چندین مشکل جدی برای سلامتی است. همراه با توجه به میزان در حال افزایش چاقی، علاقه رو به افزایشی به ترکیب مطلوب درشت معدنی‌ها وجود دارد. برای کاهش خطر چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی، آیا نسبت ایده‌آلی برای کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها وجود دارد؟ بالاخره، عرصه نوتریژنومیک^۵ در حال شکل‌گیری است. ژنتیک چه نقشی را در چاقی و ترکیب غذایی ایده‌آل برای هر کدام از ما بازی می‌کند؟ احتمالاً این موضوع هیجان‌انگیزترین عرصه در تغذیه امروزی است.

۲-۲۷ • متابولیسم انرژی

محتوای انرژی مواد غذایی، عموماً برحسب کلوئالری اندازه‌گیری می‌شود. بیشتر غذایی که می‌خوریم به ATP و سایر ترکیبات - انرژی تبدیل می‌شوند که برای انجام مسیرهای بیوسنتتیک، تولید ضربان‌های عصبی و قدرت انقباض عضلانی به مصرف می‌رسد (شکل ۱-۲۷). محتوای انرژی غذاها عموماً برحسب کالری بیان می‌گردد. از نظر تکنیکی، این واژه اشاره به کیلوکالری انرژی حرارتی دارد که در هنگام سوختن آن ماده غذایی در دمای استاندارد آزاد می‌شود. از آنجایی که استاندارد بین‌المللی برای اندازه‌گیری انرژی، کیلوژول (kJ) است، در موضوع قدری پیچیده می‌شود. از آنجایی که عموم مردم ترجیح می‌دهند در محاسبات از کالری به جای کیلوژول استفاده کنند، در این فصل از کالری استفاده شده و در جایی که لازم باشد، تبدیل به کیلوژول انجام می‌شود. میزان کالری پروتئین، چربی، کربوهیدرات و الکل به ترتیب تقریباً برابر ۴، ۹، ۴ و ۷ کالری در هر گرم (۱۶۷، ۳۷۷، ۱۶۶ و ۲۹۳ کیلوژول در هر گرم) می‌باشد. با توجه به این مقادیر و میزان و ترکیب غذا، به راحتی می‌توانیم محتوای (ورودی) کالری غذاهای خود را محاسبه کنیم. محاسبه محتوای کالری غذاها که ممکن است در حالت محاسبه بسیار دقیق و ترکیبی دربردارد این محاسبه را به سادگی انجام دهند. مشکل در متعادل‌سازی ورودی^۶ کالری و خروجی^۷ کالری است. این کالری‌ها کجا می‌روند؟



شکل ۱-۲۷ مربوط به متابولیسم مواد غذایی که می‌خوریم.

1. Undernutrition
7. Input

2. Overnutrition
8. Output

3. Ideal nutrition

4. Obese

5. Overweight

6. Nutrigenomics

جدول ۱-۲۷ • فاکتورهایی که بر روی میزان مصرف

انرژی تأثیر دارند

سطح بدن

—

حسی

میزان فعالیت

مصرف انرژی تحت تأثیر چهار عامل قرار دارد

جدول ۱-۲۷ چهار عامل اصلی را فهرست کرده است که بر روی مصرف انرژی افراد تأثیر می‌گذارند. معتقدند تأثیرات سطح بدن تنها با سرعت از دست رفتن حرارت توسط بدن برآورد می‌شود. هرچه سطح بدن بیشتر باشد، دست رفتن حرارت بیشتر خواهد بود. گرچه ممکن است تعجب‌آور باشد، ولی افراد لاغر سطح بدن بیشتری دارند و بنابراین نیاز به انرژی آنها بالاتر از افراد چاق با وزن مشابه می‌باشد. سن ممکن است دو عامل را معکس کند: رشد و توده عضلانی بدون چربی. در اطفال و کودکان برای رشد سریع نیاز به مصرف بالاتر انرژی است که انعکاسی از میزان متابولیسم پایه (میزان انرژی مصرفی در حالت استراحت) بالاتر می‌باشد. در بالغین (حتی افراد لاغر)، در طی فرایند پختن و تدریجاً به سبب پخته شدن چربی و ساختن بافت‌های جدید که سبب کاهش ۲۰٪ در میزان متابولیسم پایه^۱ (BMR) در هر دهه زندگی بزرگسالی است. به دلیل داشتن درصد کمتر توده عضله بی‌چربی و اثرات هورمون‌های زنانه بر روی متابولیسم، BMR در زنان کمتر از مردان است. تأثیر میزان فعالیت بر روی نیاز به انرژی، واضح است. هرچند اکثراً تأکید زیادی بر روی اثرات فوری، در مقایسه طولانی-مدت، فعالیت می‌باشد. برای مثال، برای سوزاندن کالری‌های موجود در یک قطعه پای سیب نیاز به بیش از یک ساعت حرکت هسته می‌باشد.

فعالیت منظم سبب افزایش میزان متابولیسم پایه و سوز بدن سریع‌تر در ۲۴ ساعت شبانه و روز می‌شود. برای افزایش توده عضله بی‌چربی، نیاز به طراحی یک برنامه فعالیت بدنی منظم می‌باشد که می‌بایست ۳ تا ۵ روز در هفته تکرار شود، ولی برای تأثیر بر روی میزان متابولیسم پایه لازم نیست فعالیت هوازی باشد. در مورد افراد مسن و ناتوان، حتی پیاده‌روی روزانه می‌تواند به افزایش مختصر میزان متابولیسم پایه کمک کند.

مقادیر هورمون‌ها نیز مهم است، زیرا تیروکسین، هورمون‌های جنسی، هورمون رشد و به میزان کمتر، اپی‌نفرین و کورتیزول سبب افزایش BMR می‌شوند. تأثیرات اپی‌نفرین و کورتیزول احتمالاً تا حدودی توجیه می‌کند که چرا استرس شدید و ترومای جدی به میزان قابل توجهی نیاز به انرژی را افزایش می‌دهد. بالاخره، خود دریافت انرژی یک ارتباط معکوس با مصرف آن دارد، زیرا در طی دوره‌های گرسنگی و نیمه‌گرسنگی، BMR می‌تواند تا ۵۰٪ کاهش یابد. این موضوع ارزش بقایی زیادی در موارد گرسنگی واقعی دارد، ولی به فردی که می‌خواهد با داشتن یک رژیم-کالری محدود وزن خود را کاهش دهد، زیاد کمک نمی‌کند.

۲۷-۳ • متابولیسم پروتئین

پروپن عذایی نقش‌های مختلفی از جمله تولید انرژی را ایفاء می‌کند. پروتئین به عنوان غذای بدن ساز^۲، از یک رمز درونی خاص برخوردار است. با وجود اینکه

1 Basal metabolic rate

2 Uptake

3 Body-building

پروتئین یکی از اجزاء ساختمانی ضروری تمامی سلول‌های بدن است، برای حفظ ترشحات ضروری، نظیر آنزیم‌های گوارشی و هورمون‌های پیتیدی یا پروتئینی، نیز لازم می‌باشد. پروتئین همچنین برای سنتز پروتئین‌های پلاسمایی لازم می‌باشد که خود برای حفظ تعادل اسموتیک، انتقال مواد از طریق خون و حفظ ایمنی ضروری هستند. میزان پروتئین مصرفی یک فرد بالغ آمریکای شمالی به مراتب بیش از میزان مورد نیاز برای انجام این فعالیت‌های ضروری است. برپس اضافی به عنوان منبع انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد که طی آن اسیدهای آمینه گلوکزینیک به گلوکز و اسیدهای آمینه کتوزینیک به اسیدهای چرب و اجسام کتونی تبدیل می‌گردند. لذا در مورد اکثر افراد دارای رژیم غذایی پر-پروتئین، بدن‌سازی تنها در بافت چربی رخ می‌دهد.

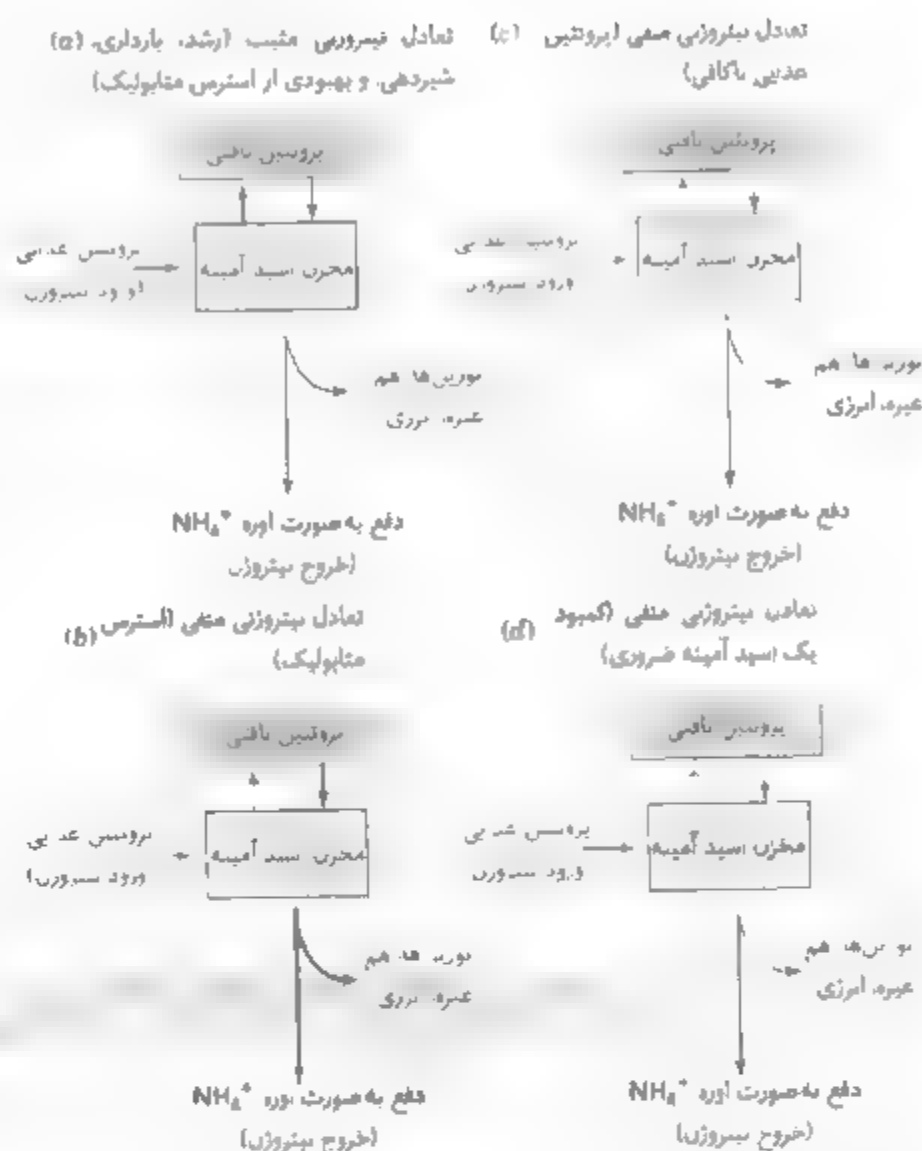
معمولاً گفته می‌شود که بدن ذخیره پروتئین ندارد و بنابراین لازم است با هر وعده غذایی پروتئین کافی مصرف شود. هر چند این موضوع تماماً صحیح نیست، وجود شبکه‌های مخزنی از پروتئین‌های ذخیره‌ای وجود ندارد، درصد مشخصی از پروتئین‌های بدن متحمل فرایند ثابت تجزیه و سنتز مجدد می‌شوند. در حالت ناشتایی، تجزیه این پروتئین‌ها افزایش می‌یابد و اسیدهای آمینه حاصل صرف تولید گلوکز، سنتز ترکیبات نیتروژنی غیرپروتئینی و پروتئین‌های بی‌سختی و باسیمی ضروری می‌شوند که در ادامه به شرح می‌رسد. حتی در حالت بعد از غذا، برخی از اسیدهای آمینه برای تولید انرژی و به سبب پیش‌سازهای بیوسنتتیک مصرف می‌شوند. اما برای پروتئین یک فرد صحتی و یک ورزشی ضرورتی ندارد پروتئین

تعادل ضروری دریافت ضرورتی را با دفع آن مرتبط می‌سازد. تعادل نیتروژنی (شکل ۲-۲۷) ارتباط بین دریافت نیتروژن، اساساً به شکل پروتئین، و دفع نیتروژن، عمدتاً به شکل پروتئین هضم‌شده در مدفوع و اوره و امونیاک از طریق ادرار، می‌باشد. یک فرد بالغ طبیعی در تعادل نیتروژنی قرار دارد که در آن میزان دفع درست برابر میزان دریافت می‌باشد. تعادل نیتروژنی صحتی حاصل دریافت ناکافی پروتئین می‌باشد، زیرا اسیدهای آمینه‌ای که صرف تولید انرژی و واکنش‌های بیوسنتتیک می‌شوند، جایگزین نمی‌گردند. این حالت همچنین در هنگام آسیب، به دلیل وجود تخریب خالص بافت، و در هنگام تروما یا بیماری جدی که در آن پاسخ سازگاری بدن سبب افزایش متابولیسم پروتئینی می‌شود، مشاهده می‌گردد. تعادل نیتروژنی مثبت در زمانی رخ می‌دهد که یک افزایش خالص در پروتئین بدن، مثلاً در بچه‌های در حال رشد، زنان باردار یا افراد بزرگسال در حال بهبودی، وجود داشته باشد.

اسیدهای آمینه غذایی می‌توانند در رژیم غذایی موجود باشند علاوه بر میزان پروتئین غذایی می‌بایست به چند عامل دیگر نیز توجه داشت. یکی از این عوامل مجموعه اسیدهای آمینه ضروری خورده شده می‌باشد. اسیدهای آمینه ضروری

جدول ۲-۲۷ • اسیدهای آمینه ضروری

Histidine
Isoleucine
Leucine
Lysine
Methionine
Phenylalanine
Threonine
Tryptophan
Valine



شکل ۲-۲۷ عواملی که بر روی تعادل نیتروژنی تأثیر می‌گذارند. نمایش‌های شماتیکی از ارتباطات متابولیکی درگیر در تعیین تعادل نیتروژنی. (a) تعادل نیتروژنی مثبت (رشد، بارداری، شیردهی، و بهبودی از استرس متابولیکی). (b) تعادل نیتروژنی منفی (استرس متابولیک). (c) تعادل نیتروژنی منفی (پروتئین غذایی ناکافی). (d) تعادل نیتروژنی منفی (عدم وجود یک اسید آمینه ضروری). هر کدام از این اشکال تعادل نیتروژنی حاصل از یک مجموعه شرایط متابولیکی را نشان می‌دهد. مسیرهای غالب در هر حالت با پیکان‌های ضخیم قرمز نشان داده شده‌اند.

شامل اسیدهای آمینه‌ای هستند که توسط بدن سنتز نمی‌شوند (جدول ۲-۲۷). در صورتی که تنها یکی از این اسیدهای آمینه ضروری در رژیم غذایی وجود نداشته باشد، بدن نمی‌تواند پروتئین جدیدی را سنتز کند که به دلیل نوسازی طبیعی از دست رفته است که نتیجه آن یک تعادل نیتروژنی منفی می‌باشد (شکل ۲-۲۷). به طور آشکار، مجموعه اسیدهای آمینه ضروری موجود در پروتئین غذایی، نحوه مصرف آن توسط بدن را تعیین می‌کند. اکثر پروتئین‌های حیوانی تمامی اسیدهای آمینه ضروری را به میرانی دارند که مورد نیاز بدن انسان است. از طرف دیگر، پروتئین‌های گیاهی اغلب فاقد یک یا چند اسید آمینه ضروری هستند و ممکن است در برخی موارد، هضم آنها مشکل‌تر باشد. به همین دلیل

رژیم‌های غذایی گیاهی رسمی می‌تواند به‌وسیلهٔ رژیم‌های غذایی که پروتئین دیگری را فراهم‌سازی مقادیر کافی اسیدهای آمینه ضروری مصرف شود و یا اینکه دو یا چند پروتئین مختلف با یکدیگر به مصرف برسد تا از نظیر محتوای اسید آمینه‌ای یکدیگر را تکمیل کند. برای مثال، در صورتی که ذرت (که فاقد لیزین است) با حبوبات (کمبود متوئین داشته، ولی غنی از لیزین هستند) ترکیب شود، کارایی خوردن این دو پروتئین گیاهی به پروتئین حیوانی می‌رسد. کمیت رژیم‌های غذایی از نظر پروتئین و کالری برای کودکان در ارتباط بالینی ۱-۲۷ مورد بحث قرار می‌گیرد؛ نیاز به پروتئین با کیفیت بالا در رژیم‌های غذایی کم-پروتئین که در درمان بیماران کلیوی مورد استفاده قرار می‌گیرد، در ارتباط بالینی ۲-۲۷ اشاره می‌شود.

صرفه‌جویی پروتئینی بستگی به محتوای کربوهیدرات و چربی غذایی دارد. عامل دیگری که نیاز پروتئینی را تعیین می‌کند، میزان چربی و کربوهیدرات موجود در رژیم غذایی است. در صورتی که این ترکیبات به‌میزان ناکافی در رژیم غذایی وجود داشته باشند، لازم است مقداری از پروتئین‌های غذایی صرف تولید انرژی شود؛ لذا این میزان پروتئین برای ساختن و جایگزینی بافت در دسترس قرار نخواهد داشت. بنابراین، وقتی محتوای انرژی کاهش یابد، رژیم غذایی به‌صورت -پروتئین، چربی و کربوهیدرات- می‌تواند به کاهش گشتل می‌رسد. صرفه‌جویی پروتئینی^۱ گوشت، کربوهیدرات‌ها قدری در صرفه‌جویی پروتئینی کارآمدتر از چربی‌ها هستند که دلیل آن احتمالاً این است که تقریباً تمامی بافت‌ها می‌توانند از کربوهیدرات‌ها به‌عنوان منبع انرژی استفاده کنند، ولی از چربی‌ها نمی‌توانند.

نیازهای پروتئینی افراد بالغ طبیعی

با تصور دریافت کالری کافی و کربوهیدرات مصرف ۰.۷۵٪ که معمولاً برای یک پروتئین مخلوط موجود در رژیم غذایی متوسط آمریکایی مشاهده می‌گردد، میزان توصیه‌شده دریافت پروتئین برابر 0.8 g/kg می‌باشد. این میزان برای یک مرد ۷۲ کیلوگرمی (160 lb) حدود ۵۸ گرم پروتئین در روز و برای یک زن ۵۵ کیلوگرمی (120 lb) حدود ۴۴ گرم پروتئین در روز می‌باشد. با رژیم گیاهی اگر کارایی کلی مصرف کمتر از ۰.۷۵٪ است، میزان توصیه‌شده بالاتر می‌باشد.

در زمان رشد و بیماری، نیاز به پروتئین افزایش می‌یابد

از آنجایی که پروتئین غذایی برای سنتز بافت جدید بدن و همچنین برای حفظ و ترمیم آن مورد نیاز است، در طی دوره‌های رشد سریع رشد بارداری، طفولیت، کودکی و جوانی،

^۱ Protein sparing



رژیم غذایی گیاهی و نیازهای پروتئین - انرژی کودکان

دلیل کودکان کم سن، خانم‌های باردار و خانم‌های شیرده در خطر سوءتغذیه پروتئین - انرژی قرار دارند. کودکانی که مادران گیاه‌خوار دارند، عموماً وزن زمان تولد کمتری نسبت به کودکانی دارند که مادران آنها یک مخلوط غذایی را مصرف می‌کنند. به‌طور مشابه، رشد کودکان گیاه‌خوار طی ۵ سال اول عموماً آهسته‌تر است، ولی عموماً تا ۱۰ سالگی به رشد موردنظر می‌رسند.

در صورت برنامه‌ریزی مناسب، کالری و پروتئین کافی برای این گروه در خطر بالا را می‌توان فراهم نمود. برای طراحی یک رژیم غذایی گیاهی با کالری و پروتئین کافی می‌بایست به سه اصل توجه نمود. (۱) هر وقت امکان داشت، تخم‌مرغ و شیر اضافه شود که منابع فوق‌العاده کالری و پروتئین با کیفیت بالا هستند. (۲) مقادیر آوادی از غذاهای گیاهی با تراکم بالای کالری، نظیر گردوها، غلات، لوبیای خشک و میوه‌جات خشک را اضافه نمود. (۳) مقادیر آزاد غذاهای گیاهی با پروتئین بالا را در نظر گرفت که ترکیب‌های اسید آمینه‌ای مکمل داشته باشند. ممکن است این طور تصور شود که این پروتئین‌های مکمل می‌بایست در یک وعده غذایی وجود داشته باشد. هرچند، مطالعات حیوانی جدید نشان داده‌اند که یک وعده غذایی با کمبود (و نه فاقد) یک اسید آمینه ضروری، ممکن است با افزودن آن اسید آمینه به وعده غذایی بعدی جبران گردد.

یکی از مهمترین مشکلات رژیم غذایی کاملاً گیاهی (در مقایسه با رژیم غذایی گیاهی شیر - تخم‌مرغ)، مشکلات مربوط به دریافت مقادیر کافی کالری و پروتئین است. کمبود کالری بالقوه به این دلیل حاصل می‌شود که میزان کالری میوه‌جات و سبزیجات بسیار کمتر از گوشتی است که جایگزین شده است ($300-500 \text{ cal}/100\text{g}$ در مقابل $300-500 \text{ cal}/100\text{g}$). مشکل پروتئین سه‌جانبه است. (۱) بیشتر محصولات گیاهی پروتئین بسیار کمتری دارند (۱ تا ۲ گرم پروتئین در هر ۱۰۰ گرم در مقابل ۱۵ تا ۲۰ گرم پروتئین در هر ۱۰۰ گرم). (۲) شیر پروتئین‌های گیاهی ارزش بیولوژیکی پایینی دارند. (۳) برخی پروتئین‌های گیاهی به‌طور کامل هضم نمی‌شوند. در واقع، رژیم‌های غذایی که به‌خوبی طراحی شده‌اند، معمولاً کالری و پروتئین کافی برای متوسط بالغین فراهم می‌کنند. در حقیقت، کاهش دریافت کالری ممکن است یک فایده باشد، زیرا آنهایی که گیاه‌خوار مطلق هستند، لاغرتر از افراد مشابه غیرگیاه‌خوار می‌باشند.

هر چند، در حالی که یک مرد بزرگسال ممکن است به ازاء هر کیلوگرم وزن خود به 8 g پروتئین و 40 kcal (96 kJ) داشته باشد، ممکن است نیاز یک کودک کم سن ۲ تا ۳ برابر این میزان باشد. به‌طور مشابه، افزایش نیاز روزانه زنان باردار شامل 10 g پروتئین و 300 kcal (72 kJ) و زنان شیرده شامل 15 g پروتئین و 500 kcal (120 kJ) می‌باشد. به‌همین

در صورتی که فردی در این نواحی پیدا می‌کند در صورتی که به سازه‌های رشد نوجه شود، به نظر نمی‌رسد سن رشدی بر نیازهای پروتئینی داشته باشد. افزایش سن، میزان سار به پیمایش قدری کاهش می‌یابد، البته اگر کاهش یابد. هرچند، افراد مسن نیاز به مصرف کالری کمتری دارند و عموماً کالری کمتری مصرف می‌کنند، لذا لازم است پروتئین کیفیت - بالا درصد بیشتری از کل کالری آنها را فراهم کند. برخی افراد مسن ممکن است به دلیل مشکلات سوءتغذیه، نیازهای پروتئینی خاصی داشته باشند.

سماری، ترومای جدی و جراحی، یک پاسخ کاتابولیکی جدی را به‌همراه دارد. در این شرایط، پیر به انرژی و پروتئین بسیار زیاد است و بدن با افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها، بی‌خوابی و سینوکسین‌ها پاسخ می‌دهد. تحریر پروتئین‌های بدن به‌میزان زیادی افزایش یافته و یک عدد سرعزی منفی حاصل می‌شود، مگر آنکه دریافت پروتئین افزایش یابد (شکل ۲-۲۷). با وجود اینکه افزایش نیاز به پروتئین در بیماری کوتاه - مدت اهمیت کمی



مصرف غذایی پروتئین و بیماری کلیوی

نارسایی مزمن کلیه با تجمع محصولات انتهایی کاتابولیسم پروتئین، اساساً اوره، مشخص می‌گردد. به دلیل اینکه این محصولات انتهایی منفي مسئول بسیاری از علائم مرتبط با نارسایی کلیوی هستند، معمولاً مقداری محدودیت مصرف غذایی پروتئین در این بیماران لازم است. میزان محدودیت پروتئینی بستگی به شدت این بیماری دارد. در صورتی که رژیم غذایی به اندازه کافی کالری داشته باشد، حفظ بیماران در تعادل نیتروژنی برای مدت‌های طولانی با داشتن رژیم‌های غذایی حاوی تنها ۲۰ گرم پروتئین در روز ساده می‌باشد. رژیم‌های غذایی که کمتر از ۲۰ گرم در روز پروتئین دارند، مشکلاتی را به وجود می‌آورند. نوسازی پروتئینی ادامه یافته و تعادلی بین تأمین پروتئین کافی برای اجتناب از تعادل نیتروژنی منفي، ولی آنقدر کافی که مانع تجمع محصولات بیهوده شود، به وجود می‌آید.

راهکار مورد استفاده در این نوع رژیم‌های غذایی شامل (۱) یک میزان کافی پروتئین از نظر فیزیولوژیکی، اساساً با ارزش بیولوژیکی بالا، (۲) فراهم‌سازی کل نیاز کالریک روزانه به صورت کربوهیدرات و چربی، هدف در همه‌سازی سدهای سه‌صردی کافی برای حفظ تعادل نیتروژنی مثبت می‌باشد. به نوبه خود، بدن می‌بایست قادر به مستر اسیدهای آمینه غیرضروری از سایر متابولیت‌های حاوی نیتروژن باشد. کربوهیدرات و چربی کافی فراهم می‌شود تا لزوماً از متابولیسم پروتئین غذایی برای تولید انرژی چشم‌پوشی شود. با این نوع رژیم غذایی، امکان آن وجود دارد که بتوان بیمار را به مدت طولانی با ۲۰ گرم پروتئین در روز حفظ نمود.

به دلیل مشکلات حفظ تعادل نیتروژنی در چنین دریافت‌های کم-پروتئینی، لازم است وضعیت پروتئینی بیمار پایش شود. این پایش را می‌توان با اندازه‌گیری میزان آلبومین و ترانسفرین سرم انجام داد.

متأسفانه این نوع رژیم‌های غذایی فوق‌العاده یکنواخت بوده و دنبال کردن آنها مشکل است. یک رژیم غذایی شاخص با ۲۰ گرم پروتئین شامل این موارد است: (۱) یک تخم مرغ به همراه ۳،۴ هجان شیر یا یک تخم مرغ دیگر یا یک آنس (۵۲) گوشت، (۲) نیم پوند (۱۵۰) نان گندم فاقد گلوتن (کم-پروتئین)؛ باید از سایر نان‌ها و غلات پرهیز نمود و این تقریباً شامل تمامی مواد پخته شده می‌باشد. (۳) مقدار محدودی میوه‌جات و سبزیجات کم-پروتئین، کم-پتاسیم، و (۴) قندها و چربی‌ها برای رفع باقیمانده کالری‌های مورد نیاز؛ هرچند لازم است از کیک، پای، و کلوچه اجتناب شود. برعکس، همودیالیز منجر به وضعیت کاتابولیکی پروتئینی خالص می‌شود که نتیجه آن کاهش توده عضلانی و افزایش خطر حالت مرضی و مرگ و میر می‌باشد. لذا مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه که دیالیز می‌شوند، تحت آموزش قرار می‌دهند تا پروتئین را در مصلحت حرارت بدن داشته باشند که مکمل پروتئین غذایی با دوز ویدی در هنگام دیالیز می‌تواند به برگردانی هومئوستاز طبیعی پروتئین کمک کند. به طور مشابه، بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه حاصل از عفونت خون، شوک، تروما یا سوختگی، به دلیل افزایش کاتابولیسم در این شرایط (ارتباط بالینی ۳-۲۷)، اغلب افزایش نیاز به پروتئین را دارند.

دارد، همان‌طور که در قسمت بعد مورد بحث قرار خواهد گرفت (ارتباط بالینی ۳-۲۷)، در هنگام بهبودی بیماران بستری در بیمارستان می‌تواند حیاتی باشد.

۴-۲۷ • سوءتغذیه پروتئین-انرژی

معمول‌ترین سبب سوءتغذیه در جهان، سوءتغذیه پروتئین-انرژی (PEM) است. در کشورهای در حال توسعه، به خصوص در اطفال و کودکان کم‌سن، دریافت ناکافی پروتئین و انرژی در مجموع بسیار شایع است. در حالی که علائم از یک مورد به مورد دیگر بسیار متفاوت می‌باشد، معمولاً آنها را به دو نوع ماراسموس^۱ و کواشیورکور^۲ تقسیم می‌کنند. ماراسموس حاصل دریافت ناکافی هم پروتئین و هم انرژی است، در حالی که کواشیورکور

1 Protein-energy malnutrition

2 Marasmus

3 Kwashiorkor



فراهم‌سازی پروتئین و کالری کافی برای بیماران بستری در بیمارستان

شامل پیتیده‌ی کوچک با اسیدهای آمینه، گلوکز و دکستروز ها، مقداری چربی و الکترولیت‌ها می‌باشند. این غذاها برای رفع بیشتر نیازهای کوتاه-مدت کالری و پروتئین کافی یک بیمار با کاتابولیسم متوسط، کافی هستند. وقتی بیمار کاتابولیسم شدید دارد و یا نمی‌تواند به‌طور طبیعی غذاها را هضم و جذب کند، تغذیه غیرخوراکی (داخل وریدی) لازم است. همانند سایر انفوریون‌های داخل وریدی، تهاجمی‌ترین روش استفاده از یک ورید محیطی با جریان آهسته است. محدودیت اصلی این روش، هیپرتونیسیته می‌باشد. هر چند می‌توان یک محلول ۵٪ گلوکز و ۴.۲۵٪ اسیدهای آمینه را به‌طور ایمن مصرف نمود. این محلول معمولاً پروتئین کافی برای تعادل نیتروژنی مثبت را فراهم می‌سازد، ولی به‌ندرت کالری مورد نیاز برای حفظ طولانی-مدت بیماری را در اختیار قرر می‌دهد که شدیداً کاتابولیک است.

تهاجمی‌ترین درمان تغذیه‌ای، تغذیه وریدی کامل می‌باشد. معمولاً کاتابولیک‌ها گدشته شده در ۲۴ ساعت یک برگ یا حریب سریع. بعد ورید محیطی موفق می‌شود با انفوریون بیمار هیپرسموتیک سریعاً جود می‌شود به این طریق می‌توان محلول‌هایی را مورد استفاده قرار داد که تا ۶۰٪ گلوکز و ۴.۲۵٪ اسید آمینه دارند که پروتئین و بیشتر کالری مورد نیاز را برای مدت طولانی فراهم می‌کند. انفوریون داخل وریدی پسند اغلب به برای تأمین کالری اضافه شده و اسیدهای چرب ضروری را فراهم می‌کند. هر کدام از این روش‌ها می‌توانند تعادل نیتروژنی منفی همراه با جراحی و تروما را از بین ببرند و یا به حداقل برسانند. روش انتخابی بستگی به شرایط بیمار دارد. به عنوان یا قاعده کلی، تکمیلی ترجیح داده می‌شود که کمتر تهاجمی باشد.

پاسخ متابولیکی طبیعی به عفونت، تروما، و عمل جراحی، یک وضعیت کاتابولیکی پیچیده و دقیقاً متعادل شده می‌باشد. گلوکوکورتیکوئیدها، اینترلوکین-۶ (IL-6) و سایر سیتوکین‌ها آزاد شده و به میزان زیادی سرعت لیپولیز، پروتئولیز و گلوکونئولیز را افزایش می‌دهند. نتیجه خالص افزایش منبع اسیدهای چرب و گلوکز برای رفع افزایش درخواست انرژی این نوع استرس‌های مهم می‌باشد. میزان سرمی بالای گلوکز منجر به افزایش میزان انسولین در گردش خون می‌شود که اغلب با مقادیر افزایش یافته سیتوکین‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها متعادل می‌گردد. عضله اسکلتی میزان بسیار کمی از گلوکز خون را برداشت می‌کند و منبع اصلی انرژی آن اسیدهای چرب آزاد خون و پروتئین کاتابولیزه شده خود می‌باشد. عضله به بیرون‌ریزی اسیدهای آمینه، به‌خصوص آلانین، جهت مصرف در محل‌های دیگر بدن ادامه می‌دهد که نتیجه آن تخلیه بسیار سریع ذخایر پروتئینی بدن است.

بیمار بستری در بیمارستان که کاتابولیسم شدیدی دارد، ممکن است روزانه به ازاء هر کیلوگرم وزن خود نیاز به ۲۵-۳۵ kcal (۶۰-۸۴ kJ) انرژی و ۲-۳ پروتئین داشته باشد. بیمارانی که دچار سوختگی شده‌اند، حتی ممکن است بیشتر باشد. حدس اولی فراهم‌سازی کالری و پروتئین کافی برای بیمار بعد از جراحی وجود دارد تا بهبودی مطلوب آن تضمین گردد. وقتی بیمار نمی‌تواند غذای کافی بخورد، ممکن است تکمیل رژیم غذایی با فراورده‌های پر-کالری و پر-پروتئین مناسب باشد که معمولاً محلولی از شاسته درت هموژنیزه شده، تخم مرغ، پروتئین شیر و طعم‌دهنده می‌باشد. وقتی بیمار قادر به خوردن غذای جامد یا هضم مخلوط‌های پیچیده غذای کافی نباشد، غذاهای عنصری معمولاً با استفاده از یک لوله بینی-معدی داده می‌شوند. غذاهای عنصری^۱

1 Elemental diets

حاصل دریافت ناکافی پروتئین و کافی انرژی می‌باشد. در اغلب موارد رژیم‌های غدی که منجر به ماراسموس و کواشیورکور می‌شوند، مشابه هستند و کواشیورکور در شرایط افزایش درخواست پروتئین نظیر عفونت، تشدید می‌شود. اطفال ماراسموسی یک ظاهر لاعر و تحلیل رفته دارند که سست به سن خود کوچک هستند. در صورتی که PEM به اندازه کافی طول بکشد، به‌طور دائمی رشد فیزیکی و نمو ذهنی کودکان متوقف می‌شود. مبتلایان به کواشیورکور اغلب به دلیل ادم، یک ظاهر فریب‌آمیز چاق دارند. سایر علائم همراه با

کواشیورکور شامل موی شکننده خشک، اسهال، اشکال مختلف التهاب پوست، و عقب ماندگی رشد می باشند. ویران کننده ترین نتیجه هر دو حالت، کاهش توانایی مقابله با عفونت ها می باشد. تعداد لنفوسیت های T (و بنابراین پاسخ ایمنی سلولی) این افراد کاهش دارد و همچنین نقص هایی در تولید سمول های بیگانه خوار و تولید ایمونوگلوبولین ها، یترفرئون و سایر اجزاء سیستم ایمنی وجود دارد. بسیاری از بیماران به دلیل عفونت های ثانویه، و نه گرمسنگی، می میرند.

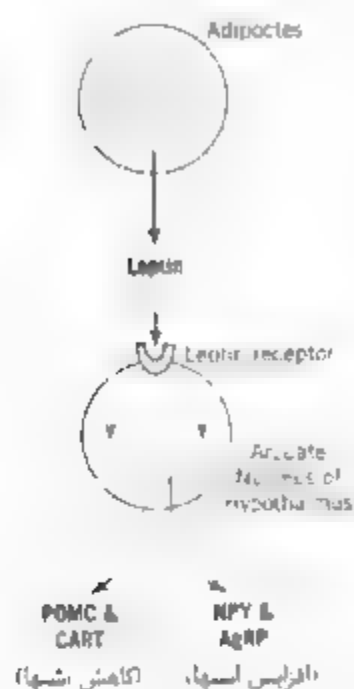
معمول ترین شکل PEM در ایالات متحده در بیماران بستری در بیمارستان دیده می شود. دوره معمول حوادث به صورت زیر است: بیمار چندین هفته تا چندین ماه قبل از ورود به بیمارستان، به دلیل بیماری مزمن یا ناتوان کننده، خوراک خوبی ندارد. بیمار به به دلیل ترومای حادی، عفونت شدید یا بری یک جراحی مهم در بیمارستان بستری می شود که تمامی آنها سبب تعادل نیتروژنی منفی می شوند. این حالت اغلب به واسطه مشکلات تغذیه ای بیمار یا بیار به ناشتایی برای مدتی جهت جراحی یا آمبیشن های تشخیصی تشدید می شود. نتیجه خالص، PEM می باشد که با میزان آلبومین سرمی یا سایر پروتئین های سرمی پایین و یا کاهش ایمنی سلولی مشخص می گردد. بیماران بستری در بیمارستان که PEM قابل مشاهده دارند، دچار تأخیر بهبود رحم، کاهش مقاومت در برابر عفونت، افزایش مرگ و میر و افزایش طول مدت بستری شدن در بیمارستان می شوند. اکثر بیمارستان ها برنامه هایی را برای پایش وضعیت تغذیه ای بیماران خود دارند و در حالی که لازم باشد برای حفظ تعادل مثبت نیتروژنی و انرژی مثبت، مداخله خواهد نمود (ارتباط بالینی ۲۷-۳ را ببینید).

۵-۲۷ • دریافت مازاد پروتئین-انرژی

طی سال های اخیر در خصوص میزان بالای متوسط مصرف پروتئین توسط آمریکایی ها زیاد گفته شده است. مطمئناً بسیاری برای حفظ تعادل نیتروژنی مثبت، بسیار بیشتر می خورند. در حال حاضر، یک فرد متوسط آمریکایی روزانه ۹۹ گرم پروتئین می خورد که ۶۸٪ آن منشأ حیوانی دارد. یک فرد بالغ سالم می تواند این میزان پروتئین را بدون هیچ ضرر آشکاری مصرف کند. نگرانی هایی در خصوص اثرات احتمالی دریافت زیاد پروتئین بر روی بارهای کلیسمی به وجود آمده است. برخی مطالعات مطرح می کنند که دریافت بالای پروتئین سبب دفع درازای کلیسم شده که همراه با افزایش ادرستروتن مواد معدنی استخوان با افزایش سن می باشد. هرچند این موضوع هنوز ثابت نشده است.

چاقی وابسته به عوامل غذایی و عوامل ژنتیکی است

شاید جدی ترین و فراوان ترین مشکل تغذیه ای در این کشور، خوردن زیاد انرژی است. در حقیقت، چاقی به عنوان یک اپیدمی در ایالات متحده و بیشتر دنیای توسعه یافته ذکر



شکل ۳-۲۷ مسیر سرکوب اشتها توسط لپتین. نمایش شماتیک مسیر سرکوب اشتها توسط لپتین. سلول‌های چربی تولید لپتین می‌کنند که به گیرنده خود در هسته آرکوات هیپوتالاموس اتصال یافته و سیگنال تحریک نورون‌های تولیدکننده هورمون‌های سرکوب‌کننده - اشتها POMC (پروپومیلانورگوس، CART) (پروپومیلانورگوس، CART) و آمانتین) و مهار نورون‌های تولیدکننده نوروپپتیدهای محرک اشتها NPY (نوروپپتید Y) و AgRP (آگونی) می‌شود. به‌طور طبیعی، میزان لپتین با افزایش ذخایر چربی در سلول‌های چربی افزایش می‌یابد.

شده است. چاقی براساس شاخص توده بدن^۱ (BMI). وزن برحسب کیلوگرم تقسیم بر مربع قد برحسب متر) تعریف می‌شود. براساس میزان BMI، افراد در چهار گروه در نظر گرفته می‌شوند: BMI برابر یا کمتر از ۲۴.۹ به‌عنوان وزن ایده‌آل، BMI بین ۲۵ تا ۲۹ به‌عنوان اضافه‌وزن، BMI بین ۳۰ تا ۴۰ به‌عنوان چاق، و BMI بیش از ۴۰ به‌عنوان چاق مرضی^۲. راه غیردقیق بیان این موضوع این است که اگر یک فرد پنج فوتی و چهار اینچی (حدود ۱۷۳ سانتی‌متر) حداقل ۳۰ پوند وزن (۱۳.۶ کیلوگرم) اضافه وزن داشته باشد، چاق است.

چاقی یک جزء ژنتیکی مهم دارد که دلیل آن الگوی وراثتی خانوادگی قوی و مطالعات سده شده^۳ روی دوفن‌های یک‌تخمی است. بسیاری از متخصصان معتقدند که نقش عوامل ژنتیکی در چاقی، حدود ۳۰٪ تا ۷۰٪ می‌باشد. هرچند، در صورتی که بخواهیم واقعاً نقش ژنتیک را در چاقی بدانیم، لازم است به ماوراء ژنتیک کلاسیک مندلی فکر کنیم. بسیاری افراد دوست دارند به ژنتیک به‌صورت نقص‌های ژنتیکی نادری نگاه کنند که مستقیماً منجر به بیماری نظیر فیل‌کنووری (ص ۱۰۳۰) یا فیبروزکیستیک (ص ۶۷۴) می‌شوند. در خصوص چاقی، تفکر ژنتیکی در سه سطح تأثیرات ژنتیکی سودمندتر خواهد بود: چاقی تک‌ژنی، استعداد چندژنی به چاقی و مقاومت تک‌ژنی به چاقی.

چاقی تک‌ژنی اشاره به نقص‌های ژنتیکی واحدی می‌کنند که قویاً با چاقی ارتباط دارند که به ژن‌های مرتبطی با چاقی می‌دهد. این نقص‌های ژنی در ژن کلاسیک مندلی پیروی می‌کنند و در جمعیت عمومی فوق‌العاده نادر هستند. برای مثال، تحقیقات اخیر نشان داده است که سلول‌های چربی تولید هورمونی به نام لپتین می‌کنند که سرکوب اشتها است (شکل ۳-۲۷؛ ارتباط بالینی ۸-۱۷ را ببینید). در ابتدا مسیر لپتینی سرکوب اشتها به‌عنوان یک هدف بسیار امیدبخش برای مداخلات دارویی در نظر گرفته شد، زیرا نشان داده شده بود که سوس‌هایی از موش‌های خانگی که چاقی ژنتیکی داشتند (ob/ob)، قادر به تولید لپتین نبودند و تحویز لپتین به آنها منجر به کاهش وزن شد. هرچند، مشخص شده است که افراد دارای وزن اضافی، لپتین را بیش از حد تولید می‌کنند و نقص‌های مربوط به هم ژن لپتین و هم ژن گیرنده لپتین در جمعیت انسانی نادر است.

در حالت استعداد چندژنی به چاقی، چندشکلی‌های معمولی در برخی ژن‌ها وجود دارد که تنها در افرادی خطر چاقی را افزایش می‌دهند که برای مدت طولانی در مقایسه با میزان مصرف، کالری بیشتری را دریافت می‌کنند. در قسمت نوتریوتیک (قسمت ۱۰-۲۷)، به برخی مثال‌های این نوع پلی‌مورفیسم اشاره می‌شود. در بسیاری از موارد استعداد به چاقی نسبتاً ضعیف است، به‌همین دلیل احتمالاً چاقی تنها در افرادی دیده می‌شود که کالری اضافی دریافت می‌کنند و چندشکلی مرتبط با چاقی را در دو یا تعداد بیشتری ژن دارند. هرچند، با توجه به آنکه ژن‌های زیادی در این گروه قرار می‌گیرند و چندشکلی‌های مرتبط با چاقی بسیار شایع هستند، استعداد چندژنی به چاقی معمول می‌باشد. بالاخره

1. Body mass index

2. Morbidly obese

چند شکلی های ژنتیکی وجود دارند که سبب استعداد به لاعری حتی در افرادی می شود که طی یک دوره زمانی طولانی، کالری اضافی را می خورند. متأسفانه این نوع چندشکلی ها در جمعیت عمومی نسبتاً نادر هستند.

به طور خلاصه، گرچه ژنتیک ممکن است ۳۰٪ تا ۷۰٪ بر روی چاقی تأثیر داشته باشد، بسیاری از صفات ژنتیکی که بر روی چربی تأثیر می گذارد، فاقد اثر مستقیم هستند. اینها تنها زمانی سبب استعداد به چاقی می شوند که طی یک دوره زمانی طولانی مدت، کالری خورده شده بیش از کالری مصرفی باشد به علاوه، ریشه های ژنتیکی که در زمان خوردن کالری اضافی سبب استعداد به چاقی می شوند، شایع ترین ژنوتیپ موجود در جمعیت عمومی است. ژنوتیپ هایی که به افراد اجازه می دهند کالری اضافی را بدون این که افزایش ورمی داشته باشند، بخورند، نسبتاً نادر هستند. لذا درک این موضوع ساده است که چرا رژیم غذایی و شیوه زندگی چنین نقش مهمی را در تعیین میزان بروز چاقی بازی می کند. بزرگترین گزارش مرکز ملی مارشال دانشی نشان می دهد که ۳۲۷ آمریکایی ها اضافه وزن دارند، ۳۴٪ چاق هستند و ۶٪ چاقی مرضی دارند. این به معنی آن است که هم اکنون بیش از دو سوم جمعیت ایالات متحده یا اضافه وزن دارند و یا چاق می باشند. طی ۲۰ سال گذشته، میزان شیوع چاقی در بالغین تا ۵۰٪ و بیش از دو برابر در کودکان افزایش یافته است. این محوسی انعکاسی از تغییرات اخیر در شیوه زندگی در این کشور می باشد. زیر ژنتیک صرف چند سال تغییر پیدا نمی کند. تغییرات محیطی و رفتاری که منجر به این «اپیدمی» چاقی می شوند، کاملاً پیچیده هستند، ولی شامل افزایش دسترسی به غذاهای پر کالری، افزایش بهره پُرس غذا و شیوه زندگی بی تحرک مردمان آمریکا می باشد.

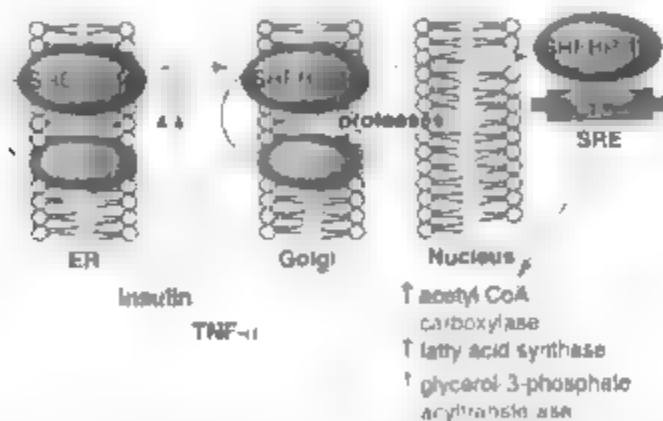
چاقی، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲

چاقی به شدت همراه با دیابت نوع ۲ است. نه تنها ۸۰٪ افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ اضافه وزن دارند، بلکه میزان بروز دیابت نوع ۲ همگام با میزان بروز چاقی طی ۲۰ سال گذشته یا بیشتر افزایش یافته است. هرچند، هر فرد چاقی دیابت نوع ۲ ندارد. درحقیقت، یک نوسان تدریجی، ولی قابل پیش بینی، از چاقی ساده بدون هیچ نوع تغییر متابولیکی قابل مشاهده به سمت مقاومت انسولینی همراه با تغییرات متابولیکی متعدد همراه آن و به دیابت نوع ۲ وجود دارد چراچنین است «چاقی به طور واضحی همراه با افزایش تعداد و یا اندازه سلول های بافت چربی است. هرچند، مهم است که بدانیم سلول های چربی تنها به عنوان محل ذخیره چربی نیستند و سلول های تولیدکننده آندوکراین نیز هستند. وقتی سلول های چربی مملو از چربی می شوند، شروع به تولید بیش از حد هورمون هایی نظیر لپتین، رمیسستین^۱ و سیتوکین هایی نظیر فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα) می کند. گرچه هنوز مشخص نیست که آیا TNFα یا ادیپوکین دیگری بر روی متابولیسم عضله و کبد

1 Resistin

تأثیر می‌گذارد. $TNF\alpha$ یک اثر پارکرمی قوی بر روی بافت چربی اعمال می‌کند. این سیتوکین موجب تحریک ————— حسی به هر میزان در نتیجه افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد موجود در گردش خون می‌شود و تسریع لیپاز را مهار می‌کند که موجب کاهش سرعت پاکسازی ذرات غنی از تری‌اسیل‌گلیسرول VLDL از گردش خون می‌شود. افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد خون به‌داخل کبد موجب افزایش دسترسی آسید کوآ چرب برای سنتز تری‌اسیل‌گلیسرول و استیل کوآ برای سنتز اسیدهای چرب می‌گردد. در همین زمان، $TNF\alpha$ فاکتور رونویسی SREBP-1c را فعال می‌کند که به نوبه خود موجب افزایش بیان آنزیم‌های کلیدی درگیر در بیوسنتز اسید چرب و تری‌اسیل‌گلیسرول می‌شود (شکل ۴-۲۷). نتیجه خالص افزایش تولید ذرات VLDL غنی از تری‌اسیل‌گلیسرول توسط کبد می‌باشد. این افزایش تولید همراه با کاهش پاکسازی ذرات VLDL که قبلاً به آن اشاره شد، سبب افزایش میزان تری‌گلیسرید در ذرات VLDL غنی از تری‌اسیل‌گلیسرول (در گردش خون) می‌شود. $TNF\alpha$ همچنین سبب و فعالیت لیپوپروتئین کلسرول‌اسیل‌ترانسفر (LCAT)، بیان کاست اتصال به ATP (ABCA1 و ABCG1) و میان‌آپو A-I و آپو A-IV را کاهش می‌دهد که معتقدند همگی آنها منجر به کاهش میزان HDL در چاقی می‌گردند. لذا چاقی اغلب همراه با دیس‌لیپیدمی است که با افزایش مقادیر تری‌گلیسرید و کاهش مقادیر HDL مشخص می‌گردد.

همچنین به‌نظر می‌رسد اسیدهای چرب آزاد موجود در گردش خون در حالت چاقی مسئول ایجاد مقاومت به انسولین در عضله و کبد می‌باشند. اسیدهای چرب PKC- θ را تحریک می‌کنند که کاتالیزکننده فسفریلاسیون مرین سوسترهای ۱ و ۲ گیرنده انسولین

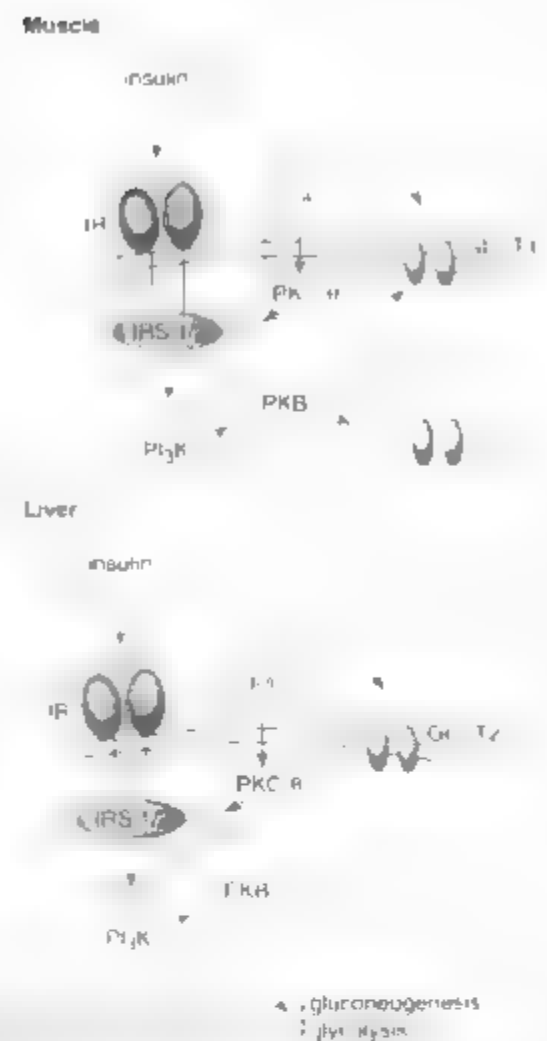


شکل ۴-۲۷ اثر $TNF\alpha$ بر روی بیان آنزیم‌های درگیر در سنتز اسیدهای چرب و تری‌اسیل‌گلیسرول در کبد. آدیپوکتین‌هایی نظیر $TNF\alpha$ اثر انسولین بر روی سنتز اسیدهای چرب و تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها را در کبد تقلیل می‌کنند. این اثر از طریق تحریک حرکت فاکتور رونویسی SREBP-1c (پروتئین اتصالی عنصر پاسخ به استرول 1c) از شبکه آندوپلاسمی به گلژی صورت می‌پذیرد که در این محل بخش متصل به غشاء آن توسط پروتئین‌ها شکسته می‌شود. این تجربه امکان انتشار SREBP-1c به‌داخل هسته را فراهم می‌سازد که در آنجا به عنصر تنظیمی استرول (SRE) اتصال یافته و بیان استیل کوآ کربوکسیلاز، اسید چرب سنتاز و گلیسرول ۳- فسفات آسیل ترانسفرار را افزایش می‌دهد.

می باشد که به نوبه خود با تحریک انسولینی مسیر پیام‌رسانی PKB تداخل می‌کند (شکل ۲۷-۵). در عضله، این تداخل مانع تحریک جابه‌جایی انتقال‌دهنده GLUT4 به غشای سلول می‌شود. در کبد، این تداخل مانع تحریک تنظیم کاهشی گلوکونوزوز توسط انسولین می‌شود. به علاوه، اسیدهای چرب مهارکننده‌های رقابتی برداشت گلوکز توسط GLUT4 در عضله و انتقال‌دهنده GLUT2 در کبد می‌باشد. این کاهش برداشت گلوکز توسط عضله و کبد و همچنین افزایش تولید گلوکز توسط کبد منجر به هیپرگلیسمی می‌شود.

در مرحله ابتدایی چاقی، پانکراس مقاومت به انسولین را با افزایش تولید انسولین جبران می‌کند، لذا هومئوستاز گلوکز در محدوده طبیعی یا نزدیک طبیعی حفظ می‌شود. هرچند، انسولین نمی‌تواند این افزایش تولید انسولین را برای همیشه حفظ کند. مقادیر افزایش یافته اسیدهای چرب آزاد و یا سیتوکین‌ها منجر به کاهش تدریجی توانایی پانکراس در تولید بیش از حد انسولین، طی فرایندی به نام جبران‌زدایی^۱ می‌شود. وقتی پانکراس دیگر نتوانست مقدار کافی انسولین را برای جبران مقاومت به انسولین تولید کند، هیپرگلیسمی حادث می‌شود. از جایی که هیپرگلیسمی معیار تعریف‌کننده دیابت است، از اینجا است که بیمار تحت عنوان دیابت نوع ۲ طبقه‌بندی می‌شود. دیابت نوع ۲ از نوع دیابت نوع ۱ از نظر چندین جنبه اساسی جدا می‌گردد. دیابت نوع ۱ به دلیل اتوایمنی^۲ پانکراس در بزرگسالان حاصل می‌شود در حالی که دیابت نوع ۲ حاصل کمبود نسبی انسولین مرتبط با چاقی است. در حقیقت اغلب مقادیر انسولین در دیابت نوع ۲ بالا است و یا نزدیک طبیعی می‌باشد؛ ولی این میزان دیگر برای غلبه بر مقاومت انسولینی کافی نیست.

یک توالی نسبتاً قابل‌پیش‌بینی از تغییرات متابولیکی همراه با چاقی وجود دارد (شکل ۲۷-۶) همان‌طور که قبلاً اشاره شد، یکی از ابتدایی‌ترین تغییرات، تولید بیش از حد و کاهش پاکسازی ذرات VLDL می‌باشد که منجر به دیس‌لیپیدمی می‌شود که با افزایش در VLDL غنی از تری‌گلیسرید و کاهش مقدار HDL مشخص می‌گردد. مقاومت نسبی نیز یک تغییر متابولیکی نسبتاً رودرس همراه با چاقی است، ولی به دلیل توانایی پانکراس در جبران کاهش توانایی سلول‌ها، اغلب با چندین رخ نمی‌دهد. هرچند، مقاومت نسبی که بیش از حد طبیعی است و برای حفظ هومئوستاز گلوکز لازم است، کاملاً خوش‌خیم نمی‌باشد. مسیرهای پیام‌رسانی انسولین منجر به افزایش تکثیر سلولی در بسیاری از سلول‌ها شده و به نظر می‌رسد چاقی با افزایش خطر چند نوع سرطان همراه است. این هیپرانسولینمی همچنین منجر به تحریک سیستم عصبی سمپاتیک شده که نتیجه آن احتباس سدیم و آب و انقباض عروقی است که خود منجر به افزایش فشارخون می‌شود. بالاخره، در صورتی که چاقی به مدت کافی ادامه یابد، توانایی پانکراس در تولید بیش از حد انسولین از دست رفته و دیابت نوع ۲ پدیدار می‌شود.



شکل ۲۷-۵ مکانیسم‌های درگیر در مقاومت به انسولین در عضله و کبد. اسیدهای چرب آزاد PKC- α (پروتئین کیناز C- α) را تحریک می‌کنند که با فسفریلاسیون سریس سبب غیرفعال‌سازی PI3K (سوپسرای ۱ و ۲ گیرنده انسولین) می‌شوند. این تغییر در مسیر پیام‌رسانی PI3K (فسفو-ایمورینید ۳ کیناز - پروتئین کیناز B) تداخل می‌کند که در حالت طبیعی انتقال‌دهنده GLUT4 را به سطح سلول عضله انتقال داده و در کبد سبب کاهش گلوکونوزوز و افزایش گلیکولیز می‌شود. اسیدهای چرب آزاد همچنین به طور رقابتی انتقال گلوکز توسط هر دو انتقال‌دهنده GLUT4 و GLUT2 را مهار می‌کند. علامت + اشاره به تنظیم مثبت و علامت - اشاره به تنظیم منفی دارد. خطوط پاسخ‌هایی به انسولین را نشان می‌دهند که به دلیل مقاومت به انسولین رخ می‌دهد.

1. Decompensation

استخوانی و مفصلی و ناهنجاری‌های تنفسی است. این موضوع از نظر تغذیه‌ای مهم است، زیرا تمامی این تغییرات قابل برگشت هستند. در اغلب موارد، مهمترین هدف رژیم درمانی، کاهش وزن بدن به حد ایده‌آل می‌باشد. وقتی فردی وزن ایده‌آل را دارد، ترکیب غذایی اهمیت کمتری در حفظ مقادیر سرمی طبیعی لیپید و گلوکز پیدا می‌کند.

همان‌طور که اشاره شد، چاقی می‌تواند منجر به افزایش احتباس سدیم و آب شود. با متابولیسم ذخایر چربی، تولید آب می‌شود (که متراکم‌تر از چربی است) و احتمال دارد آب به میزان زیادی احتباس شود. در حقیقت، برخی افراد ممکن است به دنبال رژیم غذایی، افزایش کوتاه مدت وزن را نشان دهند، در حالی که رژیم غذایی عملکرد کاملاً خوبی در تحریک بافت چربی داشته است. این واقعیت متابولیکی زندگی می‌تواند اثرات روحی بدی بر روی رژیم‌گیرانی داشته باشد که انتظار نتایج سریع برای زحمات خود دارند.

۶-۲۷ • کربوهیدرات‌ها

نقش متابولیکی اصلی کربوهیدرات‌های غذایی در تولید انرژی است. کربوهیدراتی که بیش از میزان مورد نیاز برای تولید انرژی است، برای ذخیره‌سازی به گلیکوژن و تری‌آسیل‌گلیسرول تبدیل می‌شود. بدن می‌تواند یا دامنه وسیعی از مقادیر غذایی کربوهیدرات‌ها سازگار شود (ارتباط بالینی ۷-۲۷ را ببینید). رژیم‌های غذایی غنی از کربوهیدرات سبب می‌شوند تا مقادیر حالت پایدار گلوکوکیناز و برخی آنزیم‌های درگیر در مسیر پنتوز فسفات و ستر تری‌آسیل‌گلیسرول بیشتر شود. رژیم‌های غذایی با کربوهیدرات پایین سبب می‌شوند تا مقادیر حالت پایدار برخی آنزیم‌های درگیر در گلوکونئوژنز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم اسیدهای آمینه بیشتر شود. ذخایر گلیکوژن نیز تحت تأثیر محتوای کربوهیدراتی رژیم غذایی قرار می‌گیرد (ارتباط بالینی ۴-۲۷).

دیابت قندی معمول‌ترین شکل عدم تحمل کربوهیدرات است که به دلیل تولید کمتر از حد طبیعی انسولین و یا مقاومت انسولینی به وجود می‌آید. این حالت منجر به عدم تحمل نسبت به گلوکز و قندهایی می‌شود که به راحتی به گلوکز تبدیل می‌گردند. درمان غذایی دیابت در ارتباط بالینی ۵-۲۷ مورد بحث قرار می‌گیرد. عدم کفایت لاکتاز (ص ۱۳۹۳) همچنین یک ماهرکاری معمول متابولیسم کربوهیدرات‌ها است که بیش از ۳۰ میلیون نفر در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. این حالت در بین سیاه‌پوستان، آسیایی‌ها و اسپانیایی‌ها شایع‌تر است. در غیاب لاکتاز روده‌ای، لاکتوز غذایی به خوبی هضم یا جذب نمی‌شود. این دی‌ساکارید در داخل روده باقی مانده و سبب افزایش فشار اسموتیک و به دنبال آن کشاندن آب به داخل روده می‌شود. به علاوه این قند توسط باکتری‌های روده به اسید لاکتیک و CO_2 تبدیل می‌گردد. نتیجه نفخ، بدکردن و اسهال می‌باشد. با حذف شیر یا فراورده‌های شیر رژیم غذایی می‌توان مانع این عوارض شد.



بارگیری کربوهیدراتی و تحمل ورزشی

میزان طبیعی می‌باشد. این موضوع سبب افزایش قابل توجه تحمل می‌شود. در یک مطالعه، میرن ذخیره گلیکوژن در افرادی که رژیم غذایی پر-چربی و پر-پروتئین داشتند، کمتر از ۱٫۶ گرم گلیکوژن در هر ۱۰۰ گرم عضله وجود داشت و این افراد می‌توانستند یک بار کاری استاندارد را فقط به مدت ۶۰ دقیقه انجام دهند. وقتی همین افراد به مدت ۳ روز یک غذای پر-کربوهیدرات مصرف کردند، ذخایر گلیکوژن آنها به ۴ گرم در هر ۱۰۰ گرم عضله رسید و توانستند همان بار کاری را تا ۴ ساعت انجام دهند. با وجود اینکه این تکنیک عملکرد واضحی دارد، اغلب ورزشکاران در هنگام بار کم-کربوهیدرات رژیم، احساس کاهش سطح هوشیاری و تحریک‌پذیری می‌کنند و رژیم غذایی پر-چربی خلاف توصیه‌های سلامتی رایج می‌باشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مصرف منظم رژیم غذایی ماکروبیدهای مرکب-بالا و کم-چربی در هنگام تمرین، ذخایر گلیکوژن را بدون تغییرات غذایی ناگهانی، افزایش می‌دهد. توصیه‌های جدید برای ورزشکاران استقامت، مصرف یک رژیم غذایی پر-کربوهیدرات (با تأکید بر ماکروبیدهای مرکب) در هنگام تمرین استقامت، سپس خوردن کربوهیدرات و آبش بیشتر (۱۷۰۰ کالری تولید کرده و طی ۲ تا ۳ روز قبل از یک رخداده ورزشی، فعالیت کاهش داده می‌شود این عمل باعث می‌شود که ذخایر گلیکوژن عضله به همان میزان قابل مقایسه با رژیم بارگیری-کربوهیدراتی افزایش یابد که قبلاً شرح داده شد.

استفاده از بارگیری کربوهیدراتی^۱ به منتهی‌الحد در دهه ۱۹۶۰ برمی‌گردد که تحمل انجام فعالیت‌های شدید با استفاده از ذخایر گلیکوژن عضلانی محدود می‌شد. البته، گلیکوژن تنها منبع انرژی عضله نیست. در هنگام فعالیت، اسیدهای چرب رت در خون افزایش یافته و توسط عضله همراه با ذخایر گلیکوژن مورد استفاده قرار می‌گیرد. هرچند وقتی گلیکوژن به اتمام برسد، عضله دیگر نمی‌تواند بدون خسته شدن تنها متکی بر اسیدهای چرب باشد، زیرا احتمالاً طی فعالیت شدید، عضله به شکل رو به افزایش هیپوکسیک می‌شود. گرچه گلیکوژن در شرایط هواری و بی‌هواری یکسان مصرف می‌شود، اسیدهای چرب تنها در شرایط هوزی قابل مصرف هستند. در شرایط بی‌هواری، سرعت تولید ATP از اسیدهای چرب آنقدر سریع نیست که بتواند به عنوان تنها منبع انرژی عمل کند. استفاده از بارگیری کربوهیدراتی برای افزایش ذخایر گلیکوژن برای ورزشکاران جاده و سایر ورزشکاران تحملی طراحی شد. رژیم بارگیری کربوهیدراتی ابتدایی شامل یک دوره ۳ تا ۴ دوره فعالیت سبک با یک رژیم کم-کربوهیدرات و به دنبال آن ۲ تا ۳ روز فعالیت سبک با رژیم غذایی پر-کربوهیدرات بود. دوره ابتدایی کم-کربوهیدرات با تقاضای بالایی برای سبک به تحلیل ذخایر گلیکوژنی عضله می‌شود. تغییر بعدی با یک رژیم پر-کربوهیدرات، منجر به تولید انسولین و هورمون رشد به میزان بیش از حد طبیعی می‌گردد که نتیجه آن رسیدن ذخایر گلیکوژن تقریباً به دو برابر

۱ Carbohydrate loading

۲۷-۲۸ • چربی‌ها

تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها یا چربی‌ها مستقیماً توسط بافت‌های زیادی به عنوان منبع انرژی مصرف می‌شوند و فسفولیپیدها اجزاء مهم غشاءها هستند. چربی غذایی ماراد می‌تواند تنها به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول در بافت چربی ذخیره شود. همانند کربوهیدرات‌ها، بدن با دامنه وسیعی از چربی‌های خورده شده تطابق پیدا می‌کند. هرچند، مشکلات زمانی به وجود می‌آیند که مفادیر بالا یا پایین چربی‌ها در رژیم غذایی وجود داشته باشند. در انتهای کم، کمبود اسید چرب ضروری^۱ (EFA) ممکن است مشکل ساز شود. اسیدهای چرب لیونلیک و لیونلیک توسط بدن قابل سنتز نیستند و بنابراین اجزاء ضروری رژیم

۱ Essential fatty acid

رژیم غذایی پر کربوهیدرات در مقابل پر-چربی برای دیابتی‌ها

سال‌ها انجمن دیابت آمریکا رژیم‌های غذایی با چربی پایین و دارای مقادیر زیاد کربوهیدرات‌های مرکب و فیبر را برای بیماران دیابتی پیشنهاد کرده است. به نظر می‌رسد که سطح این نوع توصیه مابعدی است. بیماران دیابتی در معرض هیپرلیپیدمی همراه با خطر بیماری قلبی قرار دارند و به نظر می‌رسد که رژیم غذایی کم-چربی احتمالاً برای کاهش خطر هیپرلیپیدمی و بیماری قلبی است. به علاوه، مطالعات بالینی متعددی نشان داده‌اند که محتوای بالای فیبر رژیم غذایی، کنترل گلوکز خون را بهبود می‌بخشد. ثابت شده است که این توصیه بحث‌برانگیز است و مشکلات مربوط به ارائه توصیه‌های غذایی برای گروه‌های جمعیتی، به‌ویژه افراد، را نشان می‌دهد. تنوع قابل توجهی در نحوه پاسخ‌دهی افراد دیابتی به این رژیم‌های غذایی وجود دارد. برخی بیماران دیابتی با رژیم‌های غذایی پر-کربوهیدرات-پر-فیبر نسبت به رژیم‌های غذایی با مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع یا یک پیوند دوگانه، کنترل ضعیف‌تری را نشان می‌دهند (که با مقادیر گلوکز حوی بالتر، مقادیر بالاتر VLDL و یا LDL و کاهش HDL نشان داده می‌شود). هر چند رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر بالا اسیدی چرب، به سبب یک پیوند دوگانه، اگرچه کمی سستی دارند و ممکن است برای افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ نامناسب باشند. لذا ممکن است برای تمامی دیابتی‌ها یک رژیم غذایی واحد^۱ مناسب نباشد. همچنین ممکن است به دلیل تنوع فردی مشخص شود که استفاده از حتی مفهوم شاخص گلیسمیک (حدول ۲-۲۷ را ببینید) برای جمعیت دیابتی‌ها به عنوان یک مجموعه مشکل باشد. در سال ۲۰۰۴، انجمن دیابت آمریکا مفهوم یک رژیم غذایی دیابتی واحد را متنی اعلام کرد. در عوض توصیه‌های آنها

برای رسیدن به اهداف گلوکز، لیپید و فشار خون، با کاهش وزن و توصیه‌های غذایی براساس ارجحیت‌های فردی و کارهایی منمکرر شد که با آنها به بهترین شکل می‌توان به کنترل متابولیکی در فرد رسید. هر چند، لزوماً به معنی آن نیست که هر نوع رژیم غذایی کاهنده وزن رضایت-بخش می‌باشد. در سال ۲۰۰۶، گروه مطالعه دیابت و تغذیه^۲ انجمن اروپایی مطالعه دیابت^۳ یک مجموعه بسیار اختصاصی شاهد-محور برای تمامی رژیم‌های غذایی مورد استفاده برای درمان و پیشگیری از دیابت ارائه داد. توصیه‌های درجه ۸ آنها شامل رژیم‌های غذایی می‌باشد که می‌بایست (۱) دریافت انرژی را کاهش داده و مصرف انرژی را در بین افراد دارای اضافه وزن بالا ببرد تا بعد از کاهش وزن دوباره افزایش وزن پیدا نکند، (۲) چربی‌های شباع‌شده و اسیدهای چرب غیر اشباع ترانس را به کمتر از ۱۰٪ کل انرژی (کمتر از ۸٪ در صورتی که میزان LDL-کلسترول بالا است) کاهش دهد، (۳) کلسترول غذایی را به کمتر از ۳۰۰ mg در روز (به‌خصوص در صورتی که LDL-کلسترول بالا است) کاهش دهد، (۴) عده‌های نسبی سبزی و نشاءه‌ها در رژیم خود را به حدی که می‌تواند تحمل کند و شاخص گلیسمیک کمتر است، به حدی که می‌تواند تحمل کند، و علایک کامل) یا کل دریافت روزانه فیبر به میزان ۴۰ گرم هستند، و (۵) خوردن نمک را به کمتر از ۶ گرم در روز کاهش دهند. نظریه آنها این است تا زمانی که غذاهای انتخابی این معیارها را رعایت می‌کند، خوردن دامنه وسیعی از کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها مناسب می‌باشد.

1. Single diet
2. Diabetes and Nutrition study Group
3. European Association for the study of Diabetes

غذایی هستند. این اسیدهای چرب برای حفظ عملکرد و یکپارچگی ساختمان غشایی، برای متابولیسم چربی و انتقال، و برای ستر پروستاگلاندین‌ها و ترکیبات مرتبط لازم هستند. مشخص‌ترین علامت کمبود اسیدهای چرب ضروری، درماتیت فسی^۱ می‌باشد. کمبود EPA در ایالات متحده بسیار نادر است و اساساً در اطفال با وزن زمان تولد بالا، سبب تغذیه با شیر خشک فاقد EPA و در بیماران بستری در بیمارستان با تغذیه غیرحوزاکی طولانی-مدت دیده می‌شود. در انتهای دیگر، زیادی چربی رژیم غذایی سبب افزایش لیپیدهای سرم و بنابراین افزایش خطر بیماری قلبی وجود دارد. مطالعات اخیر مطرح می‌کند

1. Scaly dermatitis

که دریافت چربی زرد همراه با برخی حشر میوه‌های کولون، پستان و پروستات می‌باشد، ولی مشخص نیست که این حشر میوه‌ها مرتبه دریافت خود چربی است و یا با دریافت زیاد کالری و چاقی حاصل از یک رژیم غذایی پر-چربی در ارتباط است. مطالعات حیوانی مطرح می‌کنند که اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه و سری ۶-ω ممکن است بسیار نوموزراتر از سایر سیدهای چرب غیر اشباع دیگر باشد. دلیل این موضوع شناخته است، ولی مطرح شده است که پروستاگلاندین‌هایی که از اسیدهای چرب ۶-ω مشتق می‌شوند، ممکن است پیشرفت تومور را تحریک کند.

۸-۲۷ • فیبر

سر عده‌ای ممکن است با این موضوع که فیبرها را غیر قابل هضم در نظر بگیریم، زیرا در حقیقت برخی فیبرها حداقل به‌طور نسبی توسط باکترهای روده تجزیه می‌شوند. شناخت کوسه‌ها از نقش‌های متابولیکی فیبرها براساس سه مشاهده مهم می‌باشد: (۱) چندین نوع مختلف فیبر غذایی وجود دارد، (۲) هر کدام از آنها خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوتی دارند، و (۳) هر کدام از آنها اثرات متفاوتی را بر متابولیسم انسانی دارند که تا حدودی می‌تواند به خصوصیات شیمیایی آنها مرتبط باشد. این فصل درباره خصوصیات و اثرات فیبرها در جدول ۳-۲۷ خلاصه شده است. سلولز، اکس

جدول ۳-۲۷ • انواع اصلی فیبرها و خصوصیات مربوطه

نوع فیبر	منبع اصلی در غذا	خصوصیات شیمیایی	اثرات فیزیولوژیک
سلولز	غلات تصفیه نشده	غیر قابل هضم	حجم مدفوع را افزایش می‌دهد
	سیوس	نامحلول در آب	زمان عبور روده‌ای را کاهش می‌دهد
	گندم کامل	آب را جذب می‌کند	فشار داخل کولون را کاهش می‌دهد
همی سلولز	غلات تصفیه شده	تا حدودی قابل هضم	حجم مدفوع را افزایش می‌دهد
	برخی میوه‌جات و سبزیجات	معمولاً نامحلول در آب	زمان عبور روده‌ای را کاهش می‌دهد
	گندم کامل	آب را جذب می‌کند	فشار داخل کولون را کاهش می‌دهد
لیگنین	قسمت‌های چوبی سبزیجات	غیر قابل هضم	افزایش حجم مدفوع
		محلول در آب	به کنترل اتصال می‌یابد
		مواد آلی را جذب می‌کند	به مواد سرطان‌زا اتصال می‌یابد
پکتین	میوه‌جات	قابل هضم	سرعت تخلیه معده را کاهش می‌دهد
		محلول در آب	سرعت برداشت قند را کاهش می‌دهد
		لغابدار	کنترل سیرم را کاهش می‌دهد
صمغ‌ها	لوبیاهای خشک	قابل هضم	کاهش سرعت تخلیه معده
	جو دو سر	محلول در آب	کاهش سرعت برداشت قند
	لغابدار	کاهش کنترل سیرم	

همی سلولزها^۱ حجم مدفوع را افزایش می دهند، زمان عبور را کم می کنند و همراه با اثرات فیبر بر روی نظم و ترتیب هستند. این فیبرها فشار داخل کولون را کاهش می دهند و به نظر می رسد در ارتباط با بیماری های دیورتیکولی^۲ یک نقش معید ایفاء می کنند. با رقیق سازی مواد سرطانزای بالقوه و افزایش سرعت عبور آنها از روده، ممکن است نقشی را در کاهش خطر سرطان کولون داشته باشند. لیگنین ها خصوصیات افزایش دهنده حجم را دارند و مواد آلی نظیر کلسترول را جذب نموده و سبب کاهش میزان کلسترول خون می شوند. فیبرهای لعابدار^۳، نظیر پکتین و صمغ ها^۴ تمایل به ایجاد ژل های چسبنده در معده و روده دارند که سرعت تخلیه معده را کاهش داده و بنابراین سرعت جذب بسیاری از مواد غذایی را آهسته می کنند. مهمترین نقش بالینی اینها در کاهش سرعت هضم و جذب کربوهیدرات ها است، لذا در صورتی که این فیبرها همراه با عدهای حاوی کربوهیدرات مصرف شوند، هم افزایش قند خون و هم افزایش مقدار انسولین به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. فیبرهای محلول در آب (پکتین ها، صمغ ها و برخی همی سلولرها، و پلی ساکاریدهای دحیره ای) همچنین در اکثر افراد به کاهش میزان کلسترول سرمی کمک می کنند. مشخص نیست که موضوع به دلیل اثر این فیبرها بر میزان انسولین (انسولین سنتز و انتقال کلسترول را کاهش می دهد و یا به واسطه یکی دیگر از محصولات نهایی هضم باکتریایی سبب شدت، کدوم که قندهای ذهانی^۵ بهتری مانع شود. همی سلولر و لیگنین نامحلول در آب هضم می شوند، جزو دوسر^۶ و حبوبات^۷ به عنوان منابع فیبرهای محلول در آب هستند. به طور آشکار، یک رژیم غذایی متعادل می بایست شامل منابع غذایی هر دو فیبر محلول و نامحلول در آب باشد.

۹-۲۷ • ترکیب درشت مغذی های غذایی

از آنجایی که موارد نسبتاً کم کمبود درشت مغذی ها در رژیم غذایی آمریکایی وجود دارد، در سال های اخیر سنتر توجیهات معطوب به ترکیب غذایی مطلوب برای سلامتی بوده است.

ترکیب رژیم غذایی بر کلسترول سرمی تأثیر دارد

در خصوص بیماری قلبی، بحث های رایج حول دو موضوع کلیدی متمرکز می باشند: (۱) آیا می توان مقادیر سرمی کلسترول و ترانسیل گلیسرول را با رژیم غذایی کنترل کرد؟ (۲) آیا کاهش مقادیر سرمی کلسترول و تری آسید گلیسرول می تواند سبب حفاظت در برابر بیماری قلبی شود؟ بحث هایی که حول کنترل رژیم غذایی میزان کلسترول وجود دارد دامی است که فرد به جای نگاه به کل رژیم غذایی، به دلیل تمرکز بر روی هر کدام از اجزاء، در داخل آن می افتد. برای مثال، حداقل چهار جزء بر روی میزان کلسترول سرم تأثیر می گذارند: خود

1. Hemicelluloses
6. Oats

2. Diverticular diseases
7. Legumes

3. Mucilaginous

4. Gums

5. Grain fibers

کلسترول، اسیدهای چرب اشباع یا چند پیوند دوگانه (PUFA)، اسیدهای چرب اشباع (SFA)، و فیبرها به نظر می‌رسد که وقتی فرد کلسترول بیشتری می‌خورد، کلسترول سرمی وی بیشتر خواهد بود. هرچند، ستر کلسترول شدیداً تحت کنترل قرار دارد و کاهش مصرف غذایی کلسترول تأثیر نسبتاً کمی بر روی میزان کلسترول سرم دارد (ص ۹۷۵). با افزایش نسبت PUFA/SFA در رژیم غذایی می‌توان کاهش بیشتری در مقادیر سرمی کلسترول و تری‌گلیسرید به وجود آورد. بالاخره، به نظر می‌رسد برخی فیبرهای گیاهی، به‌خصوص انواع محلول در آب، سبب کاهش سطح کلسترول می‌شوند.

در حالی که تأثیر اسیدهای مختلف در رژیم غذایی می‌تواند برجسته باشد، بیوشیمی عمل آنها هنوز نامشخص است. چربی‌های اشباع سبب مهار برداشت LDL به واسطه گیرنده می‌شوند، ولی مکانیسم آن پیچیده است. اسید پالمیتیک (اشباع، ۱۶ کربنه) سبب افزایش میزان کلسترول سرم می‌شود، در حالی که اسید استئاریک (اشباع، ۱۸ کربنه) اثری ندارد. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه مقادیر LDL و HDL را کاهش می‌دهند، در حالی که به نظر می‌رسد اسید اولئیک (غیراشباع با یک پیوند دوگانه، ۱۸ کربنه) LDL را کاهش می‌دهد، ولی بر HDL تأثیری ندارد. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳-۶ و ۶-۹ اثرات قدری متفاوت بر پروفایل‌های لیپیدی دارند (ارتباط بالایی ۶-۲۷). هرچند، سبب پیچیدگی‌ها اثر فایده‌جویی بر توصیه‌های غذایی ندارد. کثر غذاهای حاوی از چربی‌های اشباع حاوی هم اسید پالمیتیک و هم اسید استئاریک بوده و بروریک هستند. از آنجایی که اسید اولئیک میزان LDL را کاهش می‌دهد، روغن زیتون، و احتمالاً روغن بادام زمینی، ممکن است به اندازه روغن‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه مفید باشد. اختلاف کمی در خصوص این داده‌ها وجود دارد. سؤال اینجاست: با این اطلاعات چه کار می‌توان انجام داد؟ بیشتر اختلاف‌ها به دلیل نگاه به عامل غذایی به صورت مجزا می‌باشد. برای مثال، آیا ورزش‌مند است که بیماری یک رژیم غذایی شدیداً محدود کلسترول ۳۰۰ میلی‌گرمی (یک تخم‌مرغ حدود ۲۱۳ mg کلسترول دارد) داشته باشد تا کلسترول سرمی او تنها ۵٪ تا ۱۰٪ کاهش یابد. به علاوه، تغییر نسبت PUFA/SFA از ۰.۳ (میزان رایج) به ۱.۰ نیاز به تغییر اساسی در رژیم غذایی با حذف غذاهای حاوی چربی اشباع (عمدتاً گوشت و چربی) یا افزودن مقدار زیادی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه نسبتاً بدمزه به رژیم غذایی دارد. در مورد بسیاری از آمریکایی‌ها، این واقعی نخواهد بود. غیر مثال خوب دیگری است، در اکثر موارد با افزودن میزان منطقی از فیبرها به رژیم غذایی می‌توان انتظار کاهش ۵٪ در کلسترول سرمی را داشت. برای کاهش کلسترول سرمی به میزان ۱۵٪ نیاز به خوردن روزانه ۱۰ عدد سیب می‌باشد که افراد بسیار کمی این کار را می‌کنند. حال می‌توان نتیجه گرفت هر نوع روش غذایی کنترل میزان کلسترول سرم بی‌فایده است. این موضوع زمانی صادق است که هر کدام از عناصر را به‌طور مجزا بررسی کنیم.



اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه برای بیماری قلبی

از آنجایی که کاهش میزان کلسترول سرمی می‌تواند منجر به کاهش خطر بیماری قلبی شود، علاقه زیادی به اثرات رژیم غذایی بر روی میزان کلسترول سرم و فاکتورهای خطر دیگر برای بیماری قلبی وجود دارد. یکی از عوامل غذایی مهمی که میزان کلسترول سرم را تنظیم می‌کند، نسبت چربی غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFAs) به چربی‌های اشباع (SFA) در رژیم غذایی است. به علاوه، تحقیقات جدید نشان می‌دهد که انواع مختلف اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه، اثرات متفاوتی بر متابولیسم لیپید و سایر عوامل خطر بیماری قلبی دارند. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ضروری را می‌توان به انواع ۳-ω و ۶-ω تقسیم نمود. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۶-ω (منبع غذایی اصلی آن اسید لیولنیک از روغن‌های سبزیجات و گیاهان می‌باشد) اساساً میزان کلسترول را کاهش می‌دهد، ولی تنها اثر حتمی بر میزان تری‌گیسیرید سرم دارد. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند ۳-ω، منبع اصلی اسیدهای چرب ۳-ω هستند. اسیدهای چرب ۳-ω و اسید دوکوزاهگزاوینیک (DHA) در ماهی‌ها و روغن ماهی پیدا می‌شود. سبب کاهش خطر در کلسترول سرم می‌باشد. این اسیدها در ماهی‌ها و روغن ماهی پیدا می‌شود. به علاوه، اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳-ω اثرات

دیگری دارند که ممکن است خطر بیماری قلبی را کاهش دهد؛ اینها تجمع پلاکتی، التهاب و آریتمی را کاهش می‌دهد و سبب شلی آندوتلیال می‌گردند. در مورد تجمع پلاکتی مکانیسم مشخص است، اسید آرانیدوبیک (حاواده-۶ω) پیش‌ساز برای ترومبوکسان TXA_2 به عنوان یک عامل محرک قوی در تجمع پلاکتی و پروستاگلاندین PGI_2 به عنوان یک عامل ضد تجمع پلاکتی صعیف است (ص ۱۰۰۰). اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳-ω به ترومبوکسان TXA_2 که یک عامل محرک صعیف در تجمع پلاکتی و پروستاگلاندین PGI_2 به عنوان یک عامل ضد تجمع پلاکتی قوی است، تبدیل می‌شوند. لذا، با جایگزینی $PUFA_{3-ω}$ به جای $PUFA_{6-ω}$ به عنوان پیش‌سازهای ترومبوکسان و پروستاگلاندین، تجمع پلاکتی و التهاب کاهش می‌دهد. همچنین نشان داده شده است که $PUFA_{3-ω}$ آریتمی قلبی را کاهش داده و تثبیت پلاک را افزایش می‌دهد. مطالعات بالینی متعددی نشان داده‌اند که رژیم غذایی غنی از $PUFA_{3-ω}$ به طور قابل توجهی خطر مرگ قلبی را کاهش می‌دهد. در حالی که رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب اشباع و تری‌گیسیریدها خطر مرگ قلبی را افزایش می‌دهد. این مطالعات، هر دو انجمن قلب آمریکا و اروپا توصیه‌های مربوط به استفاده از $PUFA_{3-ω}$ را جزء رهنمودهای درمانی و پیگیری آنفارکتوس میوکارد خود قرار داده‌اند.

برای مثال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که میزان کلسترول گاه‌خوران که کلسترول کمی و دریافت می‌کند و نسبت PUFA/SFA و فیبر دریافتی آنها بالا است، به طور متوسط ۲۵٪ تا ۳۰٪ کمتر از مشاهه‌هایی است که غیرگیاه‌خوار هستند. طی مطالعات طولانی-مدت نشان داده شده است که تغییرات غذایی قابل قبول برای متوسط آمریکایی‌ها سبب یک کاهش ۱۰٪ تا ۱۵٪ در میزان کلسترول سرمی می‌شود و یک مطالعه جدید تحت عنوان OmniHeart نشان داده است تا زمانی که مقادیر چربی اشباع، کلسترول، فیبر، سدیم، کلسیم، منیزیم، و پتاسیم مناسب باشد، دامنه وسیعی از ترکیب درشت‌معدی‌ها با رژیم قلبی-سالم سازگار خواهد بود.

کربوهیدرات‌ها، شاخص گلیسمیک و بار گلیسمیک

بیشترین بحث تغذیه‌ای در عرصه خوردن کربوهیدرات‌ها حول اثر کربوهیدرات بر مقادیر

جدول ۴-۲۷ شاخص گلیسمیک^۱ غذاهای انتخابی

محصولات غلات	
نان سفید	۶۹ ±
نان گندم کامل ^۲	۷۲ ± ۶
برنج سفید	۷۲ ± ۹
کنجد سفید	۴۲ ± ۲
غلات صحره	
غلام سیوس	۵۱ ± ۵
کره-فستق	۸۰ ± ۶
دانه‌های سر	۴۹ ± ۶
گندم-رسته	۶۷ ± ۱۰
سبب	
دانه‌های سر	۵۹ ± ۱۱
حبوب محله	۵۱ ± ۶
محصولات میوه	
سیب	۳۶ ± ۸
سیب زمینی	۳۲ ± ۶
مست	۳۷ ± ۴
سبب	
جعد	۶۴ ± ۱۶
هویج	۹۲ ± ۲۰
سیب زمینی سفید	۷۰ ± ۶
سیب زمینی سرخ	۴۸ ± ۲
حبوبات حبوبات	
لوب	۲۹ ± ۸
سبب	۱۵ ± ۵
حبوبات حبوبات	۲۳ ± ۴
میوه	
سیب (طلایی خوشمزه)	۳۹ ± ۳
موز	۶۲ ± ۹
نارنگی	۴۰ ± ۳
سبب	
فروکتوز	۲۰ ± ۵
گلوکز	۱۰۰
عسل	۸۷ ± ۸
ساکارز	۵۹ ± ۱۰

^۱ شاخص گلیسمیک به صورت ناحیه‌ای در معده پانچ گلوکز خون بر روی ماده غذایی تعریف می‌شود و به صورت درصد ناحیه بعد از خوردن میزان یکسانی از کربوهیدرات به شکل گلوکز بیان می‌گردد (متوسط ۱۰۰).

گلوکز و تری‌اسیل گلیسرول خون متحرک می‌باشد. مثال قدیمی که قندهای ساده مقادیر سد خون و تری‌اسیل گلیسرول در کربوهیدرات‌های مرکب بالا می‌برند، زیادی ساده‌انگاری است. ... یک عددی خاص توسط سرعت هضم و جذب کربوهیدرات و سایر اجزاء غذایی تعیین می‌شود به خصوص فیبر محلول، پروتئین و چربی اثر کربوهیدرات‌ها بر روی میزان گلوکز خون را کاهش می‌دهند. به همین دلیل مفهوم شاخص گلیسمیک بر روی سطح ... کربوهیدرات‌ها بر روی گلوکز خون مطرح شده است. شاخص گلیسمیک به صورت ... شده و به صورت اثر ۵۰ گرم کربوهیدرات در یک غذای خاص بر روی میزان گلوکز خون در مقایسه با ۵۰ گرم گلوکز تعریف می‌شود. به طور کلی، شاخص گلیسمیک کلوچه‌ها، غلات آمیاب شده، برنج و سبزیجات سبب‌ناشته‌ای بالا است، در حالی که سبزیجات غیرسبب‌ناشته‌ای، میوه‌جات، حبوبات و میوه‌جات گردویی شاخص پایی دارند (جدول ۴-۲۷). هرچند، به دلیل اینکه محتوای کربوهیدراتی غذاها تنوع زیادی دارد، حتی شاخص گلیسمیک می‌تواند همراه‌کننده باشد. برای مثال، شاخص گلیسمیک هویج بیش از پستی است (جدول ۴-۲۷). لذا اخیراً واژه بار گلیسمیک^۲ مطرح شده است. بار گلیسمیک عبارتست از شاخص گلیسمیکی که میزان کربوهیدرات موجود در یک اندازه سرو غذای استاندارد آن غذا را تعیین می‌کند همان‌طور که می‌توان انتظار داشت. هویج یک بار گلیسمیک به مراتب کمتر از پستی دارد.

مبارهای غذایی به پروتئین یا مخلوط سبزیجات و پروتئین‌های کداهی درطرف می‌شود

داده‌های اپیدمیولوژیک و مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که خوردن پروتئین حیوانی همراه با افزایش میزان بروز بیماری قندی و اشکال مختلف سرطان است. می‌توان تصور نمود که احتمالاً این خود پروتئین حیوانی نیست که چنین نقشی را دارد، بلکه چربی و کدسترول همراه آن می‌باشد. چه نوع پروتئینی را می‌بایست خورد؟ با وجود اینکه رژیم غذایی موجود ممکن است مطلوب باشد، احتمال دارد بسیاری از آمریکایی‌ها رژیم گیاهی کامل را نپذیرند. احتمالاً حدوسط بهترین حالت است. به طور آشکار، هیچ خطر شناخته‌شده‌ای همراه با رژیم غذایی مخلوطی نیست که در مقایسه با رژیم استاندارد آمریکایی رایج، پروتئین حیوانی کمتری دارد.

فیبر با هر منبعی خواستنی است

به دلیل دانش اخیر در خصوص اثرات فیبر ... فیبر ... یک رژیم غذایی عافانه، افزایش فیبر غذایی است. محتوای فیبر غذایی ... آمریکایی حدود ۱۵-۱۴ mg/dL است. اکثر متخصصان تصور دارند که افزایش حداقل تا

g-۳-۲۵، ایمن و مفید خواهد بود. از آنجایی که انواع مختلف فیبرها، نقش‌های فیزیولوژیکی متفاوتی دارند، افزایش در مصرف فیبر می‌بایست از منابع مختلف وسیعی، شامل میوه‌جات تازه، سبزیجات، و حبوبات به همراه فیبرهای معروف تر غلات (که اساساً شامل سلولر و همی سلولز هستند)، باشد.

توصیه‌های غذایی

گروه‌های خصوصی و دولتی متعددی توصیه‌های اختصاصی را در خصوص ترکیب غذایی ایده‌آل برای عموم آمریکایی‌ها داشته‌اند. در رأس این حرکت، کمیته غذایی مجلس سادر خصوص تعدیه انسانی قرار داشت که اولین اهداف غذایی برای ایالات متحده خود را در سال ۱۹۷۷ منتشر کرد. این کمیته توصیه نمود که مردم آمریکا میزان خوردن کالری کل، چربی کل، کلسترول، فندهای ساده و نمک را تا حد اهداف «ایده‌آلی» کاهش دهند که با سلامت خوب سازگارتر است (شکل ۷-۲۷). در سال‌های اخیر دیپارتمان کشاورزی ایالات متحده^۱ (USDA)، انجمن قلب آمریکا^۲، انجمن دیابت آمریکا^۳، انجمن پژوهش ملی^۴ و جراحان عمومی^۵، توصیه‌های مشابهی را منتشر کرده‌اند، و USDA از این توصیه‌ها برای طراحی توصیه‌های اصلاح‌شده در جهت تهیه هرم راهنمای غذایی^۶ استفاده کرده است. شکل ۸-۲۸، اساس علمی این توصیه‌ها برای یک رژیم غذایی عاقلانه^۷ و چه حدی معسر است^۸ یا مدرکی^۹ را بر بهبود سلامت عمومی توسط آن وجود دارد^{۱۰}، توضیح می‌دهد. نه‌چه میزانی بر این توصیه‌ها تأثیر می‌گذارند؟ اینها سؤالاتی هستند که مورد بحث قرار دارند. پایگاه اطلاعاتی جدید در خصوص ترکیب رژیم غذایی و کاهش وزن، پیچیدگی این ملاحظات را تشریح می‌کند. بحث با کتب‌های تحول رژیم غذایی^{۱۱} و تحول جدید در رژیم غذایی "دکتر آتکینز"^{۱۲} شدت گرفت که ادعا داشت با رژیم غذایی کم کربوهیدرات، کاهش وزن مؤثرتر است، و اینکه چربی، حتی چربی اشباع، اثر بدی بر روی مقادیر سرمی کلسترول ندارد. در حقیقت، به‌نظر می‌رسید مطالعات کوتاه-مدت تأیید می‌کنند که با رژیم غذایی کم-کربوهیدرات، کاهش وزن سریع‌تر بوده و کنترل قندخون و بهبود پارامترهای لیپیدی بهتر انجام می‌شود. هم‌اکنون تعدادی کارایی آزمایشی بالینی خوب-کنترل‌شده وجود دارند که رژیم‌های غذایی کم-چربی (به‌طور شاخص با کربوهیدرات بالا، پروتئین متوسط و کم-چربی)، کم-کربوهیدرات (به‌طور شاخص کم-کربوهیدرات، پروتئین متوسط و چربی بالا)، پروتئین بالا (به‌طور شاخص کربوهیدرات متوسط، پروتئین بالا و چربی متوسط) و مدیترانه‌ای (به‌طور شاخص کربوهیدرات متوسط، پروتئین متوسط و چربی متوسط که کربوهیدرات آن اساساً مربوط به سبزیجات، پروتئین اساساً مربوط به مرغ و ماهی، و چربی

1 Senate Select Committee on Human Nutrition

4 American Diabetes Association

7 Food Guide Pyramid

10 New Diet Revolution

2 U. S. Department of Agriculture

5 National Research Council

8 Prudent diet

11 Dr Atkins

3 American Heart Association

6 Surgeon General

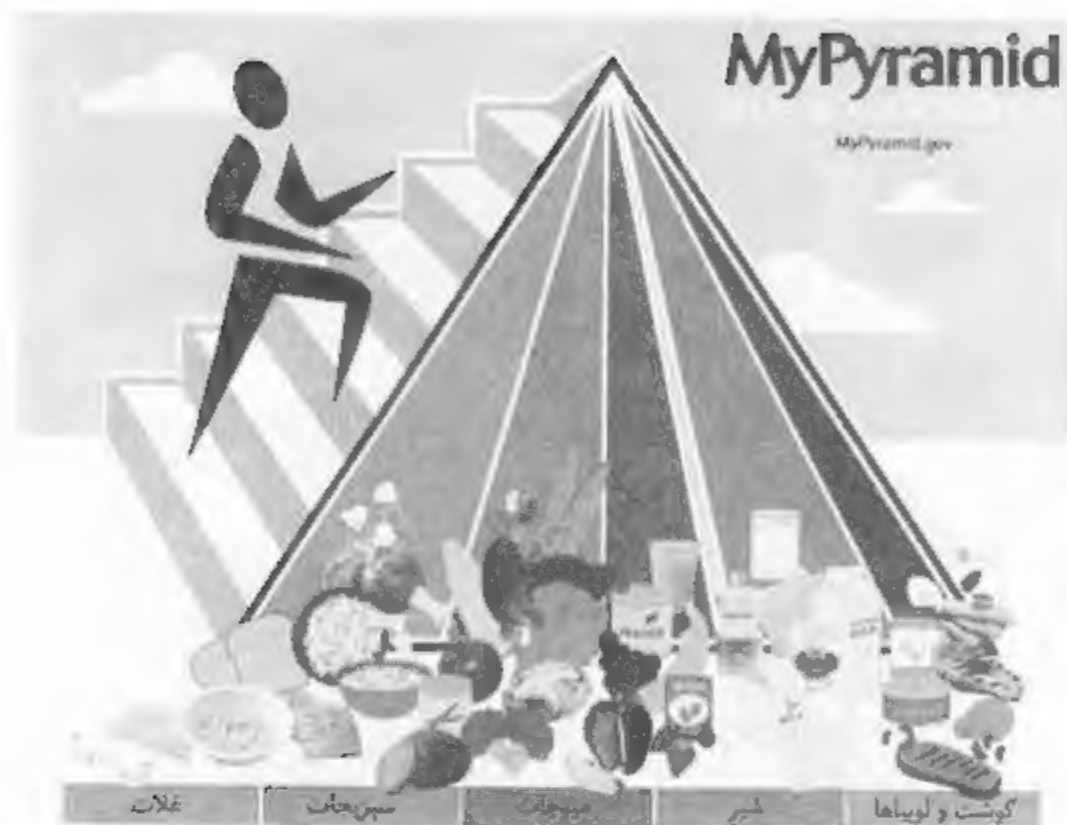
9 Diet Revolution



شکل ۲-۲۷ اهداف غذایی، مقایسه گرافیکی ترکیب حال حاضر رژیم غذای U.S. و اهداف غذایی برای مردم U.S. طبق پیشنهاد کمیته انتخابی مجلس سنا در خصوص تقدیه آسانی

اساساً مربوط به روغن زیتون) را مقایسه کرده‌اند. نتیجه‌گیری‌های حاصل از آنالیزهای سیستماتیک این مطالعات نشان می‌دهند که بعد از ۶ ماه کاهش وزن با رژیم‌های غذایی کم-چربی و پروتئین بالا بیشتر است، ولی تفاوت کمی در کاهش وزن خالص هر کدام از این رژیم‌های غذایی بعد از یک سال یا بیشتر وجود دارد. با رژیم‌های غذایی کم-کربوهیدرات، بهبود مقادیر تری‌گلیسرید (VLDL غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول) و HDL قدری بیشتر بود. در حالی که بهبود مقادیر کلسترول تام و کلسترول LDL با رژیم‌های غذایی کم-چربی قدری بیشتر بوده، و کنترل گلوکز خون با رژیم غذایی مدیترانه‌ای قدری بهتر انجام شد. با این وجود، تمامی تفاوت‌های موجود در بین رژیم‌های غذایی بسیار کوچک بودند و تنوع فردی زیادی در پاسخ به رژیم‌های غذایی وجود داشت.

در ارزیابی نتایج این کارآزمایی‌ها، مهم است که قبول کنیم بهترین مطالعات تحت شرایط کنترل شده و با استفاده از رژیم‌های غذایی طراحی شده توسط متخصصین رژیم غذایی آموزش دیده انجام شدند. لذا رژیم‌های غذایی با کربوهیدرات بالا عموماً درصد بالایی از کربوهیدرات‌های با بار گلیسمیک پایین داشتند و حتی رژیم‌های غذایی با چربی



شکل ۸-۲۷ هرم غذایی USDA. نمایش گرافیکی توصیه‌های USDA برای یک رژیم غذایی متعادل.
www.mypyramid.gov

بالا حاوی مقادیر پایین چربی‌های اشباع و کلسترول بودند. این موضوع مهم است، زیرا به نظر می‌رسد نوع کربوهیدرات‌ها و چربی‌های موجود در رژیم غذایی درست به اندازه میزان آنها مهم است. به نظر می‌رسد رژیم‌های غذایی با کربوهیدرات بالا که بار گلیسمیک پایینی دارند، درست به اندازه رژیم‌های غذایی کم-کربوهیدرات در کاهش وزن و کنترل گلوکز خون مؤثر هستند. به طور مشابه، رژیم‌های غذایی حاوی چربی‌های غیراشباع با یک پیوند دوگانه و یا غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳-۵ که برای سلامت قلب مناسب هستند، به یک اندازه در کاهش وزن و کاهش مقادیر تری‌گلیسرید مؤثر هستند و در کاهش میزان کلسترول نام و کلسترول LDL بهتر از رژیم‌های غذایی حاوی چربی‌های اشباع هستند. بالاخره، مهم است که به خاطر داشته باشیم توصیه‌های غذایی برای جمعیت‌ها و نه افراد است. رژیم غذایی که بهترین عملکرد را در کنترل وزن، کنترل گلوکز خون و الگوهای لیپوپروتئینی سالم دارد، توسط ساختار ژنتیکی فرد تعیین می‌گردد (ارتباطات بالینی ۲۷-۷ و ۲۷-۵).

۱۰-۲۷ • نوتریژنتیک و ترکیب غذایی

در گذشته توصیه‌های غذایی برای جمعیت به عنوان یک مجموعه انجام می‌شد و توجهی به تأثیر زمینه ژنتیکی یا این که آیا این توصیه‌ها بر هر فردی قابل ارائه است، نمی‌شد. به علاوه، به دلیل تنوع فردی در پاسخ به تداخلات غذایی، اغلب ارائه توصیه‌های غذایی عمومی مشکل است. هرچند، با شناخت بیشتر ما از ژنتیک موجود در زمینه تنوع فردی،

سازگاری متابولیکی: ارتباط بین دریافت کربوهیدرات و میزان تری‌آسیل‌گلیسرول‌های سرمی

که توسط فروشندگان مواد غذایی نظیر Sugar Blues و and Dangerous Sweet گسترش داده شد. متأسفانه، در حالی که نتیجه‌گیری‌های ابتدایی با تأکید توسعه یافتند، خود این آزمایش‌ها زیر سؤال قرار داشتند. مطالعات بعدی نشان دادند که اگر این کارآزمایی‌ها مدت بیشتری (۳ تا ۶ ماه) ادامه می‌یافتند، میزان تری‌آسیل‌گلیسرول معمولاً طبیعی می‌شد. ماهیت این سازگاری متابولیکی آهسته نامشخص است. همچنین مهم است که به نوع کربوهیدرات موجود در رژیم غذایی توجه شود. برای بسیاری از آمریکایی‌ها، رژیم غذایی پر-کربوهیدرات به معنی رژیم غذایی است که میزان زیادی قند ساده دارد. مقادیر تری‌آسیل‌گلیسرول این افراد به شکل قابل توجهی به رژیم‌های غذایی جواب می‌دهند که غذاهای حاوی چربی یا کربوهیدرات‌ها مرکب و فیبر را جایگزین غذاهایی کنند که حاوی قندهای ساده به عنوان یک منبع کربوهیدراتی هستند.

در ارزیابی مقالات تغذیه، مهم است که بدویم اکثر کارآزمایی‌های بالینی در مدت کوتاه (۲ تا ۶ هفته) انجام شده‌اند، در حالی که برخی سازگاری‌های متابولیکی ممکن است در زمان‌های به مراتب طولانی‌تری حاصل شوند. لذا حتی مطالعات بالینی که به نظر می‌رسد طراحی خوبی دارند، ممکن است منجر به نتیجه‌گیری‌های غلطی شوند که سال‌ها در مقالات مشهور تکرار می‌شوند. برای مثال، چندین مطالعه که در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ انجام شدند، تلاشی برای ارزیابی اثرات خوردن کربوهیدرات بر روی مقادیر تری‌گلیسرید سرم بودند. به طور شاخص، مردان سن دانشگاهی تحت رژیم قرار گرفتند که به مدت یک دوره ۲ تا ۳ هفته‌ای، تا ۵۰٪ کالری چربی آنها با ساکارز و قندهای ساده دیگر جایگزین شده بود. در اکثر موارد مقادیر تری‌آسیل‌گلیسرول سرمی افزایش قابل توجهی (تا ۵۰٪) را پیدا کرد. این موضوع سبب نتیجه‌گیری مقدماتی شد که خوردن زیاد قندهای ساده، به خصوص ساکارز، می‌تواند خطر بیماری قلبی را افزایش دهد، موضوعی

www.Lehninger.ir

احتمالاً بزودی این امکان فراهم خواهد شد که براساس ساختار ژنتیکی افراد، توصیه‌های غذایی را فردی کنیم. برای مثال، به دلیل نتایج متضاد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی که بر روی گروه‌های جمعیتی مختلفی انجام شدند، در گذشته رسیدن به یک نتیجه قطعی در خصوص میزان نسبت چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و چربی‌های اشباع (نسبت PUFA/SFA) در رژیم غذایی برای اثر بر روی فاکتورهای خطر قلبی-عروقی، مشکل بوده است. هر چند، در صورتی که تفاوت‌های موجود در زمینه ژنتیکی این گروه‌های جمعیتی در نظر گرفته شوند، این سیما شفاف‌تر خواهد شد.

برای مثال، یک (چندشکلی تک نوکلئوتیدی) A/G SNP در موقعیت ۷۵- ناحیه پروموتوری ژن آپو A-I وجود دارد که بر روی پاسخ LDL-کلسترول به مقادیر نسبی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و اشباع در رژیم غذایی تأثیر می‌گذارد. افزایش نسبت PUFA به SFA منجر به کاهش LDL-کلسترول در هموزیگوت‌های G/G می‌شود. هر چند، همین افزایش در نسبت PUFA/SFA منجر به افزایش میزان LDL-کلسترول در هتروزیگوت‌های G/A می‌گردد. به طور مشابه، یک SNP در ناحیه کدکننده ژن PPAR α وجود دارد که منجر به یک چندشکلی L162V می‌شود که بر روی پاسخ تری‌گلیسریدهای سرم (VLDL غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول) به مقادیر نسبی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و اشباع در رژیم غذایی تأثیر می‌گذارد. افزایش خوردن چربی‌های غیراشباع با چند پیوند

دوگانه منجر به کاهش میزان تری گلیسرید در هتروزایگوت‌های V162، ولی نه هموزایگوت‌های L162، می‌گردد. بالاخره، دو G/A SNP در ناحه پروموتری ژن TNF α وجود دارد که بر روی پاسخ مقادیر HDL به مقادیر نسبی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و اشباع در رژیم غذایی پاسخ می‌دهد. افزایش خوردن چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه منجر به افزایش میزان HDL در هتروزایگوت‌های 228 G/A - و کاهش میزان HDL در هتروزایگوت‌های 228 G/G - می‌گردد. برعکس، افزایش در خوردن چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه سبب کاهش میزان HDL در هتروزایگوت‌های 308 G/A - شده ولی اثری بر روی میزان HDL موجود در هموزایگوت‌های 308 G/G - ندارد.

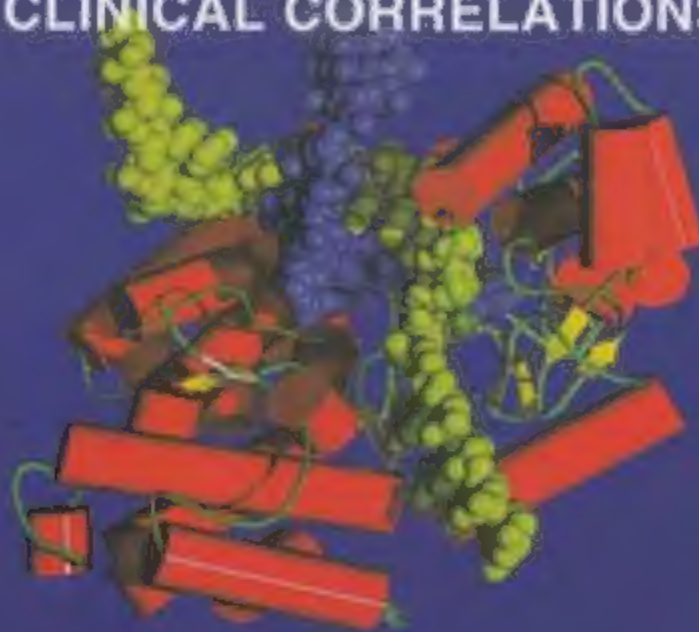
نوتریژنتیک^۱ وعده فراهم‌سازی امکان انجام یک رهیافت واقعاً فردی شده را برای ارائه توصیه‌های غذایی در جهت کاهش خطر بیماری را در آینده می‌دهد. هرچند، از آنجایی که چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی از انواع بیماری‌های چندژنی هستند، این کار ساده‌ای نخواهد بود. مثال‌های ذکر شده، مشکلات پیش‌رو را نشان می‌دهند. ارتباطات بین خوردن اسید چرب و LDL-کلسترول، تری گلیسرید، و HDL توسط حداقل چهار SNP مجزایی تعیین می‌گردد که هم‌اکنون اطلاعاتی را در مورد آنها داریم و احتمالاً موارد متعدد دیگری نیز در این تعیین نقش دارند که چیزی در مورد آنها نمی‌دانیم. ساده است که تصور کنیم در یک فرد، افزایش چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه در رژیم غذایی می‌تواند منجر به کاهش LDL-کلسترول، افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL گردد. توصیه فردی شده مربوط به چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه برای آن فرد چه خواهد بود؟

واژه‌های کلیدی

سرعت متابولیکی پایه	کواشیورکور	عدم کفایت لاکتوز	چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۶-۵
تعادل نیتروژنی	چاقی	فیبر غذایی	
اسیدهای آمینه ضروری	مقاومت انسولینی	شاخص گلیسمیک	چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳-۵
صرفه‌جویی پروتئینی	سندروم متابولیک	بار گلیسمیک	پیوند دوگانه ۳-۵
سوءتغذیه پروتئین	دیابت نوع ۲	چربی‌های غیراشباع با یک پیوند دوگانه	نوتریژنتیک
ماراسموس	ادیوکیس‌ها		

Devlin BIOCHEMISRY

WITH CLINICAL CORRELATIONS

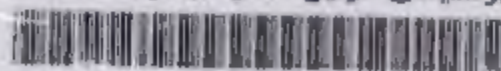


Volume 2

Seventh Edition

R. Mohammadi *Ph.D.*

بیوشیمی دولین همراه با ارتباط بالینی



01BF0000000043968

کتابخانه مرکزی دانشگاه ارومیه

شابک دوره: ۳-۲۵۹-۹۷۰-۹۶۴-۹۷۸

ISBN 978-964-970-458-6



9 789649 704586



www.Lehninger.ir